Aus der Universitäts-Nervenklinik Marburg (Lahn)
Direktor: Prof. Dr. H. Jacob

Untersuchungen über den Cholesteringehalt von Blutserum und Liquor cerebrospinalis bei einigen neurologischen Krankheitsbildern

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps - Universität zu Marburg

vorgelegt von

Dieter Schulte

aus Bremen

Marburg 1969

Kleinoffsetdruck: Görich & Weiershäuser, Marburg

Aus der Universitäts-Nervenklinik Marburg (Lahn)
Direktor: Prof. Dr. H. Jacob

Untersuchungen über den Cholesteringehalt von Blutserum und Liquor cerebrospinalis bei einigen neurologischen Krankheitsbildern

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps - Universität zu Marburg

vorgelegt von

Dieter Schulte

aus Bremen

Marburg 1969

Kleinoffsetdruck: Görich & Weiershäuser, Marburg

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg am 21.Juli 1969
gedruckt mit Genehmigung der Fakultät
Dekan: Prof.Dr.rer.nat.P.Karlson
Referent: Prof.Dr.med.O.Schrappe
Correferent: Prof.Dr.med.H.Jacob

Untersuchungen über den Cholesteringehalt von Blutserum und Liquor cerebrospinalis bei einigen neurologischen Krankheitsbildern

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41534924_0040

I N H A L T S Ü B E R S I C H T

A.) EINLEITUNG

Historisches

I.) Entwicklung und Aufgabenstellung lipidchemischer Untersuchungen bei Entmarkungskrankheiten des ZNS

II.) Lipidbestimmungen im

1.) Blutserum

2.) Liquor cerebrospinalis

3.) Nervengewebe

B.) HAUPTTEIL

Eigene Untersuchungen

I.) Untersuchungsprogramm Zielsetzung und Material

II.) Auswahl der Bestimmungsmethode

III.) Methodisches Vorgehen Apparate, Geräte, Reagentien

IV.) Ergebnisse

1.) Normalfälle

2.) Polyneuroradiculitis

3.) Syringomyelobulbie

4.) Encephalomyelitis disseminata (E.d.)

5.) Relativierung von Liquormeßwerten Bezug auf Serum- und Liquoreiweißwerte

V.) Diskussion

C.) ZUSAMMENFASSUNG

ANHANG

LITERATURVERZEICHNIS

A.) EINLEITUNG

Historisches

I.) Entwicklung und Aufgabenstellung lipidchemischer Untersuchungen bei Entmarkungskrankheiten des ZNS

Seit GMELIN (51) 1826 das Cholesterin als wesentlichen Bestandteil des Hirngewebes erkannte, sind immer mehr verschiedenartige Lipidgruppen als Bausteine des Zentralnervensystems identifiziert worden. Dabei wurde nicht nur der Einblick in den chemischen Aufbau der Hirnlipide vertieft, ihr Vorkommen im Nervengewebe qualitativ nachgewiesen und ihre quantitative Verteilung in den einzelnen Hirnabschnitten fortschreitend erforscht (114,113,60, 62), sondern es gelang auch, durch histochemische, elektronenmikroskopische, polarisationsoptische und röntgenanalytische Studien (61,89,41,88,136, 110,90) recht genaue Vorstellungen vom funktionellen Einbau der Lipide in Elementarstrukturen des Nervengewebes zu gewinnen.

Gleichzeitig nahm die Zahl der Untersuchungen ständig zu, deren Ziel es war, die bei krankhafter Zerstörung von Nervensubstanz freigesetzten Lipide im Blutserum, Liquor cerebrospinalis und im nervösen Parenchym selbst nachzuweisen, um so womöglich charakteristische Veränderungen im Lipidspektrum dieser Medien aufzudecken und zur kausalen und formalen Genese der Erkrankung in Beziehung zu setzen. Obgleich organische Anfallsleiden, kreislaufabhängige Funktionsstörungen und Tumoren des Gehirns bevorzugt

Gegenstand derartiger Arbeiten waren, gilt doch seit jeher den Entmarkungskrankheiten ein besonderes Interesse. Man hofft, auch klinisch stummen Markscheidenuntergang an krankheitstypischen Lipidmustern von Serum und Liquor zu erkennen, um dadurch die Aktivität eines Krankheitsbildes besser abschätzen zu können und somit über ein zuverlässiges diagnostisches und prognostisches Indiz zu verfügen.

Neben den Pathothesaurosen des Gehirns wurde vor allem die Multiple Sklerose[+], die mit der Konzentrischen Sklerose (BALO), der Diffusen Sklerose (SCHILDER) und der Neuromyelitis optica (DEVIC) zu den Entmarkungskrankheiten im engeren Sinne gezählt wird, eingehender lipidchemisch untersucht. Es zeigte sich jedoch (28,132,133,134,135,50), daß die Entmarkung als unspezifischer, universeller Vorgang (77) bei Schädigungen toxischer, hypoxischer und entzündlicher Genese prinzipiell gleichartig verläuft, weshalb EDGAR (36) vorgeschlagen hat, den Begriff "Entmarkungskrankheiten" im Rahmen lipidchemischer Arbeiten nicht in einem streng nosologisch - systematischen Sinne aufzufassen, sondern ihn auf alle Erkrankungen des ZNS auszuweiten, bei denen Zerstörung und Abbau von Markscheiden das pathologisch - anatomische Bild beherrschen.

[+] Da die Sklerosierung der "plaques" als ein sekundäres, reaktives pathogenetisches Stadium des Krankheitsablaufs gilt, wird die Bezeichnung "Multiple Sklerose" im Folgenden vermieden und zutreffender von Encephalomyelitis disseminata (E.d.) gesprochen.

Für die vorliegende Untersuchung wurden neben der E.d. die Polyneuroradiculitis und die Syringomyelobulbie ausgewählt, weil Markscheidenabbau auch bei diesen Erkrankungen eine Rolle spielt, ohne daß sie deshalb als Entmarkungskrankheiten im eigentlichen Sinne gelten könnten.

II.) Lipidbestimmungen im

1.) Blutserum

Für Bemühungen, Entmarkungsvorgänge durch den Nachweis bestimmter Lipidmuster in den Körperflüssigkeiten mittelbar zu erschließen, hat sich das am einfachsten zugängliche Blutserum angeboten. Vor allem über das Cholesterin und seine Fraktionen sind eingehende Untersuchungen schon längere Zeit bekannt. Trotz der großen Zahl dieser Arbeiten liegen jedoch eindeutige Ergebnisse bis heute nicht vor.

FRISCH (46) fand bei 12 Patienten mit E.d. einen im Mittel erhöhten Gesamtcholesterinwert von 258,6mg% (192,7-315,2mg%) gegenüber Werten von 120-180mg% bei einer Kontrollgruppe gesunder Personen. Der Mittelwert des Estercholesterins lag in der Krankengruppe bei 179mg% (126,7-212,4mg%).

PICHLER und REISNER (79) untersuchten Serum von 38 E.d.-Kranken. Sie stellten fest, daß gegenüber gesunden Vergleichsfällen (Ges.Chol.100-160mg%; Esterchol.60-70% des Ges.Chol.) 10 akut Erkrankte deutlich erhöhte Werte zeigten (Ges.Chol.150-242mg%,

MW 182mg%; Esterchol.94-167mg%, MW 127mg%, entspr. 58,2-83,7%, MW 69,7% des Ges.Chol.), während die übrigen, mehr chronischen Fälle von den Vergleichswerten weniger abwichen (Ges.Chol.110-167mg%, MW = 140mg%; Esterchol.74-135mg%, MW 99mg%, entspr.60-82%, MW 70,7% des Ges.Chol.). Die Autoren folgerten daraus, daß Serumcholesterin in akuten Phasen der Krankheit ansteige und mit der klinischen Remission zur Norm zurückkehre.

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen JONES,JONES und BUNCH (56). Sie fanden bei 25 E.d.-Patienten mit exacerbierendem Krankheitsverlauf und 38 Patienten mit klinischen Rückbildungserscheinungen einen mittleren Gesamtcholesterinwert von 271,1 ± 6,7mg%. Dagegen wurde bei 30 Kontrollfällen ein Mittelwert von 230 ± 7,14mg% bestimmt. Die signifikante Cholesterinerhöhung wurde als Ausdruck florider Entmarkungsvorgänge aufgefaßt.

FOG (43), wie auch FISK,CHANUTIN und KLINGMAN (42), konnten jedoch keinen entsprechenden Unterschied zwischen Gesunden und Kranken feststellen. Ebenso zeigte sich von 52 E.d.-Seren, die CHIAVACCI und SPERRY (22) untersuchten, nur in 11 Fällen ein Cholesterinanstieg auf wenig über 250mg%. Der Mittelwert für die Gesamtgruppe lag bei 203,5 ± 47,2mg%; der Esteranteil lag überall bei 60,1%.

Auch DOBIN und SWITZER (29) konnten bei 58 Kranken nur in 19 Fällen eine Erhöhung des Gesamtcholesterins nachweisen. Gegenüber einer Kontrollgruppe (Ges.Chol.125-250mg%) lagen die Serumwerte der

Kranken zwischen 113mg% und 360mg%. Für unverestertes Cholesterin fanden sich Werte von 25-100mg% (Kontrollen 0-60mg%); der prozentuale Anteil am Gesamtcholesterin war gegenüber den Kontrollen unverändert.

GERSTL u.a. (48) ermittelten gleichfalls keine signifikante Differenz der Serumcholesterinwerte bei verschiedenen klinischen Stadien von E.d. und gesunden Kontrollfällen. Bei 11 "aktiven" Krankheitsstadien ergab sich für unverestertes Cholesterin ein Mittelwert von 63,4 ± 11,42mg% (Esterchol.157,00 ± 21,89mg%), bei 9 "inaktiven" Stadien ein Wert von 59,71 ± 8,10mg% Freies Cholesterin; bei 8 Vergleichspersonen betrugen die entsprechenden Werte für unverestertes Cholesterin 59,2 ± 9,2mg%, für Estercholesterin 142,13 ± 19,59mg%. Auch der Gesamtlipidgehalt des Serums unterschied sich bei den untersuchten Gruppen nicht auffällig.

Zu gleichem Resultat gelangten PLUM und FOG (83), die Gesamtcholesterin und freies Cholesterin im Serum von 75 E.d.-Patienten und 27 Gesunden bestimmten. Bei den Kranken lag der Mittelwert für Gesamtcholesterin bei 215,46 ± 33,94mg%, für freies Cholesterin bei 68,29 ± 12,68mg%. Bei den Kontrollen wurden Werte von 212,36 ± 26,22mg% Ges.Chol. und 64,12 ± 14,71mg% freies Chol. gewonnen. Auch bei Patientengruppen mit epileptischen Leiden, psychiatrischen und internmedizinischen Erkrankungen waren keine signifikanten Abweichungen von der Norm erkennbar. Ebenso war der gleichzeitig ermittelte

Gesamtlipidgehalt des Serums bei allen Gruppen weitgehend derselbe.

SERCL,KOVARIK und JICHA (106) verglichen die Serumcholesterinwerte von 55 E.d.-Patienten mit denen von 55 etwa gleichaltrigen gesunden Personen. Bei den Kranken wurde, unabhängig von Alter und Krankheitsdauer, eine deutliche Verminderung der Cholesterinester registriert, während der Gesamtcholesteringehalt nicht verändert war.

LIENHARDT (68) bestimmte das Gesamtcholesterin im Serum von 252 chronisch - rezidivierend verlaufenen und 115 stationären E.d.-Fällen sowie bei anderen neurologischen Krankheiten und verglich die Werte mit denen von 63 Gesunden. Jede dieser Gruppen wurde in 4 Altersstufen unterteilt, von denen jeweils, getrennt nach Geschlecht, das Durchschnittsalter und der Mittelwert des Gesamtcholesterins berechnet und graphisch dargestellt wurden (Sollwertkurve). Um etwaigen Einfluß von Alter und Geschlecht zu umgehen und einen jedem Alter und Geschlecht gemeinsamen Normbereich zu schaffen, wurden die Resultate in Form von Indexwerten (gemessener Wert/Sollwert des entsprechenden Alters und Geschlechts) erfaßt. Die Cholesterinwerte lagen bei jüngeren Kranken durchschnittlich etwas höher als bei Normalen derselben Altersstufe. Inaktive männliche Fälle zeigten niedrigere Werte als aktive.

BAKER,SANDERS,THOMPSON und ZILKHA (9,10,11), die sich eingehend mit der gaschromatographischen

Analyse der Serumfettsäuren bei E.d. beschäftigten, beobachteten bei den akut Kranken einen signifikanten Abfall des Cholesterinlinoleats und einen nicht so auffallenden, jedoch gleichfalls signifikanten Sturz der Gesamtcholesterinester.
Beim Vergleich von 32 E.d.-Patienten mit einer Kontrollgruppe Gesunder konnte der Arbeitskreis CEN-LKOWSKIs (21) neuerdings keine signifikanten Konzentrationsdifferenzen der Serumcholesterinfraktionen ermitteln. Allerdings fiel bei der Esterfraktion der Krankengruppe gegenüber den Vergleichsfällen eine wesentlich größere Standardabweichung vom Mittelwert auf (137,1 ± 63,5 gegenüber 121,9 ± 2,4mg%). Die bei akuten, langsam progredienten und stationären Krankheitsbildern gefundenen Serumcholesterinkonzentrationen waren gleichfalls nicht signifikant voneinander unterschieden, obgleich die Esterwerte bei exacerbierendem Verlauf insgesamt etwas niedriger lagen. Die gleichzeitige Bestimmung des Serumgesamtlipingehaltes ergab für die verschiedenen E.d.-Stadien wie für die Kontrollen weitgehend ähnliche Ergebnisse.
Außer Cholesterin und seinen Fraktionen wurden vor allem Gesamtlipingehalt und Phospholipide im Serum von E.d.-Kranken häufiger bestimmt.
Wie bereits genannte Autoren (48,85), konnten auch ROBOZ,HERM.,FORSTER und TEMKIN (91) papierchromatographisch keine Differenz zwischen dem Lipidgehalt des Normal- und E.d.-Serums feststellen.
Dagegen erhielt PERLSON (76), der männliche und

Autoren	Krankenfälle akute	Krankenfälle chronische	Kontrollfälle
FRISCH (46) 1937		(N=12) 192,7-315,2 MW 258,6	120-180
PICHLER u.REISNER (79) 1938	(N=10) 150-242 MW 182	(N=28) 110-167 MW 140	100-160
JONES,JONES u.BUNCH (56) 1950	(N=25)	(N=38) 271,1 ± 6,7	(N=30) 230 ± 7,14
DOBIN u.SWITZER (29) 1954		(N=58) 113-360	125-250
PLUM u.FOG (83) 1959		(N=75) 215,46 ± 33,94	(N=27) 212,36 ± 26,22
LIENHARDT (68) 1966	(N=252) 180-240	(N=115) 170-220	(N=63) 150-230

Tab.1 : Serumgesamtcholesterinwerte einiger Autoren bei E.d.- und Kontrollfällen.Angaben in mg%.N=Anzahl der Fälle.

Autoren	Krankenfälle akute	Krankenfälle chronische	Kontrollfälle
DOBIN u.SWITZER (29) 1954		(N=58) 25-100	0-60%
GERSTL u.a. (48) 1957	(N=11) 63,4 ± 11,42	(N=9) 59,71 ± 8,10	(N=8) 59,2 ± 9,2
PLUM u.FOG (83) 1959		(N=75) 68,29 ± 12,68	(N=27) 64,12 ± 14,71
CENDROWSKI u.a. (21) 1968	30,5 ± 22,2	(N=32) 47,4 ± 34,6 58,9 ± 25,3 32,3 ± 12,6	49,0 ± 2,0

Tab.2 : Werte für freies Serumcholesterin einiger Autoren bei E.d.- und Kontrollfällen.Unbezeichnete Angaben in mg%.N=Zahl d.Fä

Autoren	Krankenfälle akute	Krankenfälle chronische	Kontrollfälle
PICHLER u.REISNER (79) 1938	(N=10) 94-167 MW 127	(N=28) 74-135 MW 99	60-70%
GERSTL u.a. (48) 1957	(N=11) 157,00 ± 21,89		(N=8) 142,13 ± 19,59
CENDROWSKI u.a. (21) 1968	71,6 ± 31,7	(N=32) 137,1 ± 63,5 151,1 ± 52,7 175,6 ± 63,7	121,9 ± 2,4

Tab.3 : Werte für Esterserumcholesterin einiger Autoren bei E.d.- und Kontrollfällen.Unbezeichnete Angaben in mg%.N=Zahl d.Fä

weibliche Patienten getrennt untersuchte, von Alter und klinischem Stadium unabhängig, signifikant höhere Werte für alle kranken Männer und einen Teil der kranken Frauen.
Über die Schwankungen des Serumgehaltes an Phospholipiden bei E.d. weichen die in der Literatur mitgeteilten Angaben stark voneinander ab. Diese Substanzen werden, wie das Cholesterin, als Markscheidenbausteine angesehen, weshalb ihre Bestimmung gleichfalls in der Erwartung vorgenommen wird, einen Hinweis auf floride Entmarkungsvorgänge zu erhalten.

DOBIN und SWITZER (29) sowie PERSSON (76) fanden erhöhte Werte. KETELAER und DELMOTTE (59), die Phospholipide im Serum von mehr als 100 E.d.-Patienten bestimmten, stellten erhöhte Sphingomyelinwerte in der Gruppe der Kranken fest. Von den Glycerinphosphatiden stiegen Lysolecithin und Lecithin zu Beginn und im Verlauf eines Schubes an; bei den Schwankungen des Kephalinspiegels konnte eine gesetzmäßige Beziehung zum klinischen Bild nicht erkannt werden.+
FISK u.a. (42) fanden nur Sphingomyelin erhöht. Keinerlei Veränderungen zeigten die Ergebnisse von JONES,JONES,HOWARD und BUNCH (57) sowie die von FOG (43) und PLUM und FOG (83). Andere Autoren

---

+ Auf der Suche nach weiteren Anzeichen evolutiver Schwankungen bei E.d. registrierten diese Autoren (58), daß auch die mit dem Gangliosidbaustein Neuraminsäure (KLENK) identische Sialinsäure der Seromucoide im Schub häufig erhöht war (70% der Fälle).

(CHIAVACCI u.SPERRY (22), BERNSOHN u.NAMAJUSKA (14), SERCL,KOVARIK u.JICHA (106)) bestimmten erniedrigte Werte bei den Kranken. Nach dünnschichtchromatographischen Untersuchungen, die MONTFOORT,BAKER, THOMPSON Und ZILKHA (72) an 27 E.d.-Patienten und 17 Vergleichspersonen anstellten, war der Serumphosphatidgehalt nur bei den schwer Erkrankten reduziert. Auch bei diesen war jedoch weder das Verhältnis der einzelnen Phospholipidkomponenten (Lysolecithin, Lecithin, Sphingomyelin) zueinander noch deren Fettsäurespektrum gegenüber der Norm verändert. Die Verfasser weisen darauf hin, daß im Gegensatz zu dem von ihnen ermittelten Abfall des Cholesterinlinoleats (10) der Anteil der Phospholipidlinoleate im Serum akut Kranker nicht vermindert sei.

2.) Liquor cerebrospinalis

Bevor die Aufklärung des normalen Liquorlipidspektrums durch die grundlegenden Arbeiten TOURTELLOTTEs (123,124,125,126,127) gelang, waren lipidanalytische Liquoruntersuchungen bei verschiedenen neurologischen Krankheitsbildern (81,32,66,45) außer durch unzureichende Bestimmungstechniken vor allem durch das Fehlen zuverlässiger normaler Bezugswerte belastet. Das zuerst von SCHLOSSBERGER (95) 1851 bei einem hydrocephalischen Kinde nachgewiesene Liquorcholesterin, dessen Konzentration gegenüber anderen Lipiden verhältnismäßig hoch ist, wurde ohne Auftrennung seiner Fraktionen als Gesamtcholesterin

erfaßt. Obgleich SELBACH und TRAPPE (105) bei neurologisch Kranken nicht nur eine Erhöhung des Gesamtcholesterins registrierten, sondern im Liquor fast aller Patienten auch freies Cholesterin bestimmen konnten, war über dessen Vorkommen im Normalliquor nichts bekannt. POSER,CURRAN und SNODELL (86) fanden unverestertes Cholesterin nur im Liquor von akut erkrankten Patienten mit E.d. und Amyotrophischer Lateralsklerose, nicht aber bei gesunden Vergleichspersonen. Sie glaubten daher, das Auftreten von freiem Cholesterin im Liquor deute auf einen Entmarkungsprozeß hin und hielten dies für ein verläßlicheres Aktivitätszeichen als Zellzahl und Kolloidreaktionen. Die Autoren postulierten ein "esterifying system existing somewhere between brain tissue and CSF or blood and CSF", dessen Störung der Erhöhung des unveresterten Liquorcholesterins im Krankheitsschub zugrunde liegen sollte. Im Gegensatz zu infektiös - entzündlichen und blastomatösen Erkrankungen des Gehirns wurde bei den Entmarkungskrankheiten keine Abhängigkeit des erhöhten Cholesterinspiegels vom Eiweißgehalt des Liquors festgestellt.

Erst TOURTELLOTTE (126) wies freies Cholesterin als physiologischen Liquorbestandteil nach. Er modifizierte die fluorometrische Methode von ALBERS und LOWRY (4) für die Bestimmung des Gesamtcholesterins und die von SPERRY und WEBB (108) für die des freien Anteils. Schon vorher war ihm die Bestimmung des Gesamtlipid- (124) und Gesamtphosphatidgehaltes (125),

dann auch die Fraktionierung der einzelnen Phospholipidkomponenten Lecithin, Kephalin und Sphingomyelin gelungen, so daß er 1959 das komplette Lipidspektrum des Normalliquors veröffentlichen konnte (127).+

Autoren	Ges.Chol.	Fr.Chol.
PLAUT u.RUDY (81) 1933	0,200	-
SELBACH u.TRAPPE (105) 1944	0,240	-
ROBOZ u.a. (92) 1958	0,400	0,315
POSER u.a. (86) 1958	0,110	-
TOURTELLOTTE (127) 1959	0,415	0,109

Tab.4 : Liquornormalwerte einiger Autoren für Gesamtcholesterin und freies Cholesterin. Angaben in mg%.

Mit diesen Erkenntnissen war eine wesentliche Voraussetzung geschaffen, um die Lipide des pathologisch veränderten Liquors zu studieren. Zum Teil in Verbindung mit gebräuchlichen photometrischen Methoden, wurde eine Reihe leistungsfähiger Bestimmungsverfahren, die auch bei der Lipidforschung des Normalliquors eine bedeutende Rolle spielen, zur Untersuchung der Liquorlipide bei Entmarkungskrankheiten herangezogen.

So ermittelten PAPADOPOULOS,CEVALLOS und HESS (74) säulenchromatographisch (Kieselsäure) den freien

---

+ Die Untersuchungsergebnisse TOURTELLOTTEs sind extrem methodenabhängig. Die komplizierte und außerordentlich empfindliche Arbeitstechnik hat später kein anderer Autor übernommen.

und veresterten Cholesterinanteil des Normalliquors und fanden bei 12 Proben folgende Werte : Freies Cholesterin 0,17-0,25mg%, Estercholesterin 0,14-0,32mg% (52 ± 4,5% des Ges.Chol.). Zusammen mit GREEN und FORSTER (53) wiederholten sie diese Untersuchungen mit derselben Methode bei 13 E.d.-Kranken, 40 Patienten mit anderen neurologischen Leiden und 6 Gesunden. Freies und verestertes Cholesterin waren bei allen Kranken vermehrt; die E.d.-Kranken zeigten gegenüber anderen Patienten relativ erhöhte Cholesterinesterwerte. Die Autoren hielten die Verschiebung zwischen den Prozentanteilen beider Cholesterinfraktionen für ein Krankheitsindiz und werteten eine Steigerung des Esteranteils auf über 60% bei gleichzeitiger Gesamtcholesterinerhöhung als pathognomonisch.

Säulenchromatographisch (115,116) und papierchromatographisch (118) arbeitete TICHY, der sich gleichfalls intensiv um die Aufklärung der Cholesterinfraktionen bei Gesunden und Kranken bemühte. Für 10 Kontrollfälle ergaben sich als durchschnittliche Normalwerte 0,34mg% freies Cholesterin und 0,17mg% Estercholesterin, entspr. 33,3% des Ges.Chol.(115); später (116) wurden als Bezugswerte (14 Kontrollen) mitgeteilt : 0,36 ± 0,07mg% freies Chol., 0,17 ± 0,03mg% Esterchol., entspr. 32,6 ± 5,6% des Ges.Chol. (0,53 ± 0,11mg%). Außer bei zahlreichen anderen neurologischen Prozessen wurden auch bei E.d. und Polyneuroradiculitis erhöhte Cholesterinesterwerte

gefunden, was nach Meinung des Autors bei Markscheidendestruktion sicherer zu verwerten ist als eine Vermehrung des Gesamtcholesterins. Bei Epilepsie und Syringomyelie konnte kein derartiger Befund erhoben werden. 60 Patienten mit Kreislaufstörungen des Gehirns zeigten eine Erhöhung aller Fraktionen des Liquorcholesterins, deren nahezu lineare Abhängigkeit vom Eiweißgehalt auffiel (116, 117).

Es erwies sich also, daß mit der Bestimmung des Gesamtcholesterins allein nichts gewonnen war, sondern nur eine detaillierte Analyse der veresterten und unveresterten Komponente den Einblick in den Lipidstoffwechsel bei Hirnkrankheiten vertiefen konnte. Zusammen mit MICHALEC (118), der zu diesem Zweck eine papierchromatographische Methode mit Silikagel ausgearbeitet hatte, studierte daher TICHY das Fettsäuremuster der Cholesterinesterfraktion im Liquor und verglich es mit dem des Serums. In den Cholesterinestern des Normalliquors waren gesättigte Fettsäuren häufiger als ungesättigte vertreten, von denen die Dienfettsäuren weniger als 20% der Ester bildeten. Etwa umgekehrt war die Fettsäureverteilung im Serum. Bei Krankheitsbildern, wie Polyneuroradiculitis, Meningitis und Hirnblutungen, nicht aber bei E.d., ergab sich eine Angleichung des Liquorfettsäuremusters an das Serumbild, während bei Hirnerweichung und diffusen arteriosklerotischen Abbauprozessen der Liquorgehalt an zweifach ungesättigten Fettsäuren auffallend niedrig lag.

TUNA,LOGOTHETIS und KAMMERECK (121) identifizierten gaschromatographisch 20 verschiedene Fettsäuren im Liquor und Serum von 11 gesunden Personen. Die Konzentration langkettiger, ungesättigter Verbindungen (C_{18} u. C_{20}) war im Liquor niedriger als im Serum; so betrug der Anteil der Linolensäure an den Serumfettsäuren 24%, im Liquor aber nur 4%. In einer weiteren Untersuchung (122) wurden bei 13 Patienten mit Entmarkungskrankheiten außer geringfügigen Differenzen in der Verteilung einzelner Fettsäuren keine signifikanten Abweichungen von der Norm festgestellt.

SCHRADER und SCHWARZ (99) fanden im Liquor von 73 neurologischen Patienten, darunter 9 mit E.d., keine freien Fettsäuren, veresterte Fettsäuren bei allen E.d.-Kranken, jedoch nicht bei anderen Patienten. In 84 Liquorproben, deren Fettsäureverteilung FARSTAD (40) bestimmte, war die Gesamtkonzentration bei Patienten mit Epilepsie, Hirntumoren und Hirnatrophie über den an 17 Gesunden bestimmten Normwert von 7,0 $\pm$ 1,4uMol% erhöht. Das gaschromatographisch ermittelte Verhältnis der einzelnen Fettsäuren untereinander war jedoch in keiner Krankengruppe charakteristisch verändert.

McARDLE und ZILKHA (7) analysierten die Phospholipide des normalen und pathologischen Liquors. Sie benutzten ein papierchromatographisches Verfahren. Bei E.d., Amyotrophischer Lateralsklerose und Polyneuroradiculitis war neben einer mehr oder weniger ausgeprägten Gesamtphospholipiderhöhung die Relation einzelner

Phosphatide verändert : Vermehrt wurde Kephalin gefunden (no.5,2%); in einigen Fällen überstieg der Prozentanteil des Sphingomyelins den des Lecithins, während er normalerweise (26,9%) nur etwa die Hälfte der Lecithinfraktion (56,7%) ausmachte. Dagegen ging die bei Entzündungen, cerebralen Gefäßprozessen und Spinaltumoren beobachtete Gesamtphospholipiderhöhung nicht mit derartiger Umproportionierung des Phosphatidmusters einher.

52 Liquorproben von Patienten mit verschiedenen Nervenkrankheiten wurden von LOU und MATZKE (69) mit einer eigenen dünnschichtchromatographischen Technik aufgearbeitet. Außer Sphingomyelin und Lecithin wurde der Cerebrosidgehalt bestimmt und zum Lecithinanteil in Beziehung gesetzt. Nach der Größe des Quotienten Cerebroside/Lecithin wurden 3 Gruppen gebildet, von denen in der ersten der Quotient größer als 1,5 war, in der zweiten zwischen 1,5 und 0,5 lag und in der dritten kleinere Werte aufwies. Bei der geringen Serumkonzentration dieser Glykolipoide nahmen die Autoren die Herkunft vermehrt im Liquor nachgewiesener Cerebroside aus zerstörter Markscheidensubstanz an und fanden auch wirklich in der ersten Gruppe vorwiegend Erkrankungen, wie E.d. und Myelopathien, deren klinisches Bild "a rapid destruction of white matter" vermuten ließ. Die Durchsicht der Tabellen zeigt jedoch, daß in der ersten Gruppe auch so unterschiedliche Krankheitsbilder, wie M.Alzheimer, Tumormetastase, Discusprolaps und idiopathische Anfallsleiden angetroffen werden, während

E.d.-Fälle und Polyneuritiden auch in den anderen Gruppen vorkommen.

Nicht erst bei der fraktionierten Darstellung von Cholesterin und Phospholipiden wurde versucht, abnormale Liquorbefunde durch Vergleich mit dem Lipidmuster des Serums verständlich zu machen und etwa mit dem Übertritt von Blutbestandteilen in den Liquor zu erklären. Schon PLAUT und RUDY (82) suchten nach Beziehungen zwischen Blut- und Liquorcholesterin. Doch lieferten auch hier erst die Untersuchungen TOURTELLOTTEs (127) verläßliche Ergebnisse. Er konnte bei der Gegenüberstellung der Lipidmuster von normalem Serum, Liquor und Hirngewebe zeigen, daß die Serumkonzentration der verschiedenen Lipide im Mittel 514mal höher als im Liquor ist. Der Cholesteringehalt des Serums beträgt nach TOURTELLOTTE das 430-fache, der Anteil der grauen Hirnsubstanz das 2400-fache und der der weißen Substanz das 11000-fache des Liquorcholesterins (0,4mg%). Das Lipidprofil des Liquors steht in seiner qualitativen und quantitativen Zusammensetzung dem des Serums näher als dem des Hirngewebes, in dem etwa Cholesterinester normalerweise nicht nachweisbar sind. Werden die Lipidwerte von Serum und Liquor auf den Eiweißgehalt bezogen, wie dies TOURTELLOTTE getan hat, so machen die Serumlipide nur noch das Doppelte der Liquorlipide aus. Die Ähnlichkeit in der prozentualen Zusammensetzung der einzelnen Lipide wurde für beide Körperflüssigkeiten in letzter Zeit u.a. von PILZ und FRICK (80)

bestätigt, die ihre dünnschichtchromatographisch isolierten Fraktionen auf den Gesamtlipidextrakt bezogen.

3.) Nervengewebe

Während Veränderungen im Lipidprofil von Serum und Liquor nur als "Fernwirkungen" eines Entmarkungsvorganges angesehen werden, erlauben Untersuchungen des geschädigten Nervengewebes, Lipidumbauvorgänge "an Ort und Stelle" zu erfassen. Derartige Studien können natürlich keine diagnostisch und prognostisch verwertbaren Ergebnisse liefern; sie dienen aber der Erhellung pathogenetischer Probleme und können Zugang zum Verständnis bisher ungeklärter Liquorbefunde schaffen. Wesentliche Voraussetzung dafür ist die Kenntnis von der qualitativen und quantitativen Verteilung der Lipide im Normalhirn und dem Aufbau der normalen Markscheide, deren molekulare Morphologie histochemisch erforscht wurde (136,110).

Das Vorkommen von Cholesterin (51) und einzelnen Phospholipiden (114) im Gehirn war schon im 19.Jahrhundert bekannt. Durch neuere Arbeiten, so von TOURTELLOTTE (127) und PLUM und HANSEN (84,85) u.a., wurden genauere Vorstellungen vom normalen Hirnlipidmuster entwickelt. PLUM und HANSEN (84) legten die Ergebnisse besonders eingehender topochemischer Untersuchungen vor. Sie beschränkten sich bei der quantitativen Bestimmung der Lipidfraktionen (23 Gehirne) nicht auf die sonst gebräuchliche Differen-

zierung in weiße und graue Substanz, sondern analysierten 22 verschiedene Hirngebiete : Der Gesamtlipidgehalt von grauer und weißer Substanz war in allen Hirnteilen weitgehend konstant. Dagegen waren Cholesterin, Glycerin- und Sphingosinphosphatide sowie Cerebroside nicht nur in der weißen Substanz stärker vertreten als in der grauen, sondern zeigten darüberhinaus ein geringgradiges Konzentrationsgefälle vom Occipital- zum Frontalpol des Rindengewebes, während im Mark Corona radiata und Corpus callosum besonders lipidreich waren. Estercholesterin wurde nicht, oder nur in Spuren nachgewiesen. Neuraminsäure fand sich in der grauen Substanz; als Bestandteil des Hirnmarks konnte sie nicht mit Sicherheit identifiziert werden.

Die wichtige Entdeckung, daß verestertes Cholesterin normalerweise nicht im Gehirn vorkommt, konnten ADAMS und DAVISON (1) bestätigen. Von 8 Gehirnen, deren Balken und Großhirnrinde untersucht wurden, waren Cholesterinesterspuren nur im Corpus callosum eines Falles nachweisbar. Dagegen werden in zahlreichen Arbeiten nahezu übereinstimmend das gehäufte Auftreten von verestertem Cholesterin in den Entmarkungsgebieten bei E.d. und die gleichzeitige Reduzierung der meisten anderen Marklipoide als typische Veränderungen beschrieben.

Als einer der ersten fand CUMINGS (23,24) in den "plaques" des Hemisphärenmarks von 3 Gehirnen vermehrt Cholesterinester und einen verminderten Phospholipidgehalt. Außer der Esterbildung, die in den gut

myelinisierten Hirnpartien fehlte, stellte RODNIGHT (93) in den Entmarkungszonen einen Rückgang des Gesamtcholesterins und des Cerebrosidgehaltes fest. BAUER und HEITMANN (12) registrierten ebenfalls einen niedrigen Gesamtlipid- und Gesamtphosphatidgehalt und eine eindeutige Verminderung der "Markscheidenlipoide" und der Acetalphosphatide (Plasmalogene) in den Herden. Cholesterinester konnten sie jedoch nicht nachweisen, was WÜTHRICH und HONEGGER (137) darauf zurückführten, daß in allen drei Fällen alte, "ausgebrannte" Gehirne (in einem Fall auch Rückenmark) untersucht worden seien.
Bei 2 E.d.-Patienten, die seit über 10 Jahren krank gewesen waren, ermittelte EDGAR (38) in 8 von 10 Markproben einen gegenüber der Norm (7 Gehirne) verminderten Sphingomyelin/Lipoidgalaktose-Quotienten. In den Entmarkungsterritorien von 3 Gehirnen wiesen PLUM und HANSEN (85) das Auftreten von Cholesterinestern und eine Verminderung der Phospholipide nach. In der Rinde war Neuraminsäure vermehrt; eine Anreicherung auch im Mark konnte nur vermutet werden.

Nach DUMA u.a.(31) zeigte sich beim Vergleich von Hirnmark je eines akuten, subakuten und chronischen Falles von E.d. eine kontinuierliche Lipidverarmung der "plaques".
WÜTHRICH und HONEGGER (137) nahmen die detaillierte dünnschichtchromatographische Analyse von Entmarkungsherden vor, deren Lipidprofil sie im Zentrum und in wachsendem Abstand davon erfaßten. Außerdem verglichen

sie die Befunde bei "plaques" unterschiedlichen Alters miteinander. Nach Darstellung dieser Autoren nehmen im frischen Herd zunächst Cholesterin und Cerebroside ab, während frühzeitig Cholesterinester nachweisbar sind. In "ausgebrannten" Gebieten geht auch deren Konzentration wieder zurück, so daß alte demyelinisierte Hirnpartien nahezu lipidfrei sind. Bei der Durchmusterung einzelner Herdabschnitte ergab sich, daß (bei konstantem Neutralfettanteil) Cholesterin, Cerebroside, Kephaline und Acetalphosphatide sowie Lecithin und, weniger deutlich auch Sphingomyelin, von der Peripherie zur Herdmitte fortschreitend abnehmen, während umgekehrt die Konzentration der Cholesterinester im Zentrum überwiegt, wo auch die meisten Fettkörnchenzellen angetroffen werden. Das gleichzeitige Auftreten von Cholesterin und mobilen Abräumzellen hat auch PETRESCU (30,78) in geschädigten Markarealen bei E.d. und Hirnerweichung histologisch nachgewiesen.
Außer der generellen Verminderung der Phospholipide und dem Rückgang der Plasmalogene in den Herden, sind nach den an 2 E.d.-Gehirnen erhobenen Befunden von GERSTL u.a.(49) die mehrfach ungesättigten Fettsäuren in der weißen Substanz erheblich reduziert. AMADUCCI u.Mitarb.(6) stellten durch gaschromatographische Analysen fest, daß langkettige und ungesättigte Fettsäuren stärker reduziert sind als solche mit geringerer Anzahl von Kohlenstoffatomen und Doppelbindungen.

Nicht nur in den "plaques", sondern auch in histologisch unverändertem Markgewebe hatte CUMINGS (23, 24) erniedrigte Phospholipidwerte bestimmt. Dieser Befund ließ den Schluß zu, daß bei der E.d. die weiße Substanz durch einen generellen Lipidmangel für Entmarkungsvorgänge bereits praedisponiert sei. Doch fanden DAVISON und WAJDA (26) in unverändert erscheinenden Markgebieten von 4 E.d.-Gehirnen nur Sphingomyelin und Plasmalogene vermindert, wiesen allerdings auch Cholesterinester nach. Die Autoren halten es für möglich, daß dies einem frühesten Initialstadium der Markscheidenläsion entsprechen könnte, in dem histologische Veränderungen noch nicht faßbar sind. Bei einem weiteren E.d.-Fall waren alle Marklipide gegenüber der Norm um die Hälfte reduziert, doch fanden die Autoren in der makroskopisch unauffälligen weißen Substanz dieses Gehirns mikroskopisch zahlreiche kleine Entmarkungsinseln. WÜTHRICH und HONEGGER (137) haben dasselbe von den scheinbar normalen Gewebspartien vermutet, die CUMINGS untersuchte. Sie selbst, wie auch BAUER und HEITMANN (12), fanden keinerlei Unterschied zwischen nicht entmarktem Hirngewebe bei E.d. und Marksubstanz von Normalhirnen.

Außer E.d. wurden wiederholt andere Entmarkungsencephalomyelitiden und Speicherkrankheiten des Gehirns untersucht. Bei der metachromatischen Leukodystrophie fand CUMINGS (23,24) außer einer Anreicherung von Cerebrosiden in der Rinde weitgehend dieselben Veränderungen wie bei E.d.; zwei Fälle von subakuter

Encephalitis, die er zusammen mit SZLIWOWSKI (112) studierte, unterschieden sich gleichfalls nicht wesentlich von den E.d.-Befunden. Erhöhte Gangliosidwerte bestimmte EDGAR (33) bei amaurotischer Idiotie, bei der CUMINGS (23,24) vermehrt Neuraminsäure nachgewiesen hatte. Der Gangliosidgehalt bei E.d. und diffuser Sklerose (SCHILDER) lag im Normbereich. Gangliosidanhäufung in Rinde und Mark stellte BRANTE (16) neben einer Reduktion der "Markscheidenlipoide" bei 4 Fällen von metachromatischer Leukodystrophie fest. Den niedrigen Gehalt der Markplasmalogene haben SMITH,GERSTL u.a.(107) bei einem Fall desselben Krankheitsbildes hervorgehoben. Auch hier waren Phospholipide nur schwach vertreten; ein Teil des Cholesterins war verestert. Die Hirnlipidanalyse eines Falles von diffuser Sklerose, die PLUM und HANSEN (85) vornahmen, ergab einen ähnlichen Befund, wie ihn diese Autoren bei 4 E.d.-Gehirnen erhoben.

Schließlich konnten vergleichbare lipidchemische Ergebnisse auch dort erzielt werden, wo Entmarkungsvorgänge die Folge unterschiedlichster Schädigungsarten waren. Erniedrigte Gesamtcholesterinwerte fanden DIXON und HERBERTSON (28) im Hinter- und Seitenstrang des Rückenmarks bei Tabes dorsalis. GERSTL u.a.(50) konnten neuerdings bei 3 Fällen von Phenylketonurie in entmarkten Hirngebieten einen verminderten Gehalt an Cholesterin, Phosphatiden und Gesamtfettsäuren feststellen. Von den Cerebrosiden war besonders Cerebron reduziert. Der von diesen (49)

und anderen Autoren (6) bereits früher beschriebene Schwund langkettiger, ungesättigter Fettsäuren in den "plaques" bei E.d. zeigte sich ebenfalls bei der Phenylketonurie. Auch hier waren die Veränderungen an die Entmarkungszonen gebunden.
WENDER (132,133,134,135) studierte die Hirnlipidmuster von 2 Gehirnen mit ausgedehnter diffuser Entmarkung. Es handelte sich um eine schwere CO-Vergiftung und um eine durch mehrmaligen Herzstillstand verursachte hypoxämische Hirnschädigung. In beiden Fällen waren die Lipidveränderungen mit denen vergleichbar, die der Autor bei verschiedenen Entmarkungsencephalitiden gefunden hatte.

B.) HAUPTTEIL

Eigene Untersuchungen

I.) Untersuchungsprogramm Zielsetzung und Material

In den vorliegenden eigenen Untersuchungen wurden Serum- und Liquorgehalt an Gesamtcholesterin und unverestertem Cholesterin bei einigen neurologischen Krankheitsbildern in der Absicht bestimmt, womöglich Beziehungen zwischen Art der Erkrankung und klinischem Stadium einerseits und dem Verhalten der Cholesterinfraktionen andererseits nachzuweisen. Da die oft erheblich voneinander abweichenden Ergebnisse verschiedener Autoren bei ähnlichen Versuchen hauptsächlich durch mangelhafte technische Aufarbeitung des Materials und unzureichende Charakterisierung

der Krankheitsstadien bedingt sein dürften, wurde der Auswahl einer leistungsfähigen Bestimmungsmethode und eingehenden klinischen Verlaufsanalysen besondere Aufmerksamkeit gewidmet. Untersucht wurden Serum und Lumballiquor von Kranken mit Polyneuroradiculitis, Syringomyelobulbie und E.d., die sich in der Universitäts - Nervenklinik Marburg/Lahn (Direktor: Prof.Dr.H.Jacob) in stationärer Behandlung befanden. Um die Patienten nicht durch zusätzliche Punktionen zu belasten, wurden Liquorproben für die Bestimmungen nur dann entnommen, wenn dies aus ärztlicher Indikation für die routinemäßige Laboratoriumsdiagnostik ohnehin erforderlich war. Auf diese Weise wurden sehr unterschiedliche Krankheitsphasen erfaßt, wenn auch deren Zusammenstellung mit einer gewissen Zufälligkeit erfolgte. Wo es die genannten Bedingungen erlaubten, wurden bei einem Patienten mehrfach Liquoruntersuchungen vorgenommen und so der klinische Verlauf mit dem "Verlauf" der Liquorveränderungen konfrontiert.
Obgleich das Interesse vorwiegend den Liquorbefunden galt, die Bestimmung des Serumcholesterins allein nach Durchsicht der Literatur auch kaum erfolgversprechend erschien, wurde dennoch zugleich mit jeder Liquorprobe auch Nüchternserum desselben Patienten untersucht, das am Morgen des Punktionstages aus der Armvene entnommen worden war. Solche Simultanbestimmungen wurden durchgeführt, um etwaige phasenabhängige Verschiebungen im relativen Cholesteringehalt beider Körperflüssigkeiten aufzudecken und

damit vielleicht einen Hinweis auf die oft diskutierte Schädigung des Blut-Hirnschranken-Systems bei Entmarkungskrankheiten zu erhalten. Als "normale Vergleichsfälle" wurden neurologisch gesunde Klinikspatienten ausgewählt; auch bei ihnen wurden Serum- und Liquoranalysen parallel vorgenommen.

II.) Auswahl der Bestimmungsmethode

Der Serum- und Liquorgehalt an verestertem Cholesterin und freiem Cholesterin wurde photometrisch bestimmt. Es galt, unter den gebräuchlicheren Verfahren eine Methode auszuwählen, die auf einer hinreichend zuverlässigen und empfindlichen Farbreaktion beruht. Da hierbei das Cholesterin salzartige, halochromatische, grün oder rot gefärbte, zumeist nicht sehr stabile Verbindungen eingeht, können je nach der Farbentwicklung Reaktionen vom "Grünkörper"- und "Rotkörper"-Typ unterschieden werden.
Zu der ersten Gruppe gehört die Reaktion von LIEBERMANN (67) und BURCHARD (18), bei der eine Lösung von Cholesterin in Chloroform mit Essigsäureanhydrid und konzentrierter Schwefelsäure versetzt wird; der Nachweis ist nicht spezifisch für Cholesterin, sondern fällt auch für andere ungesättigte Sterine positiv aus. Die LIEBERMANN-BURCHARD-Reaktion liegt dem von SPERRY und WEBB (108) ausgearbeiteten Verfahren von SCHÖNHEILER und SPERRY (97) zugrunde. PEARSON,STERN und GAVACK (75) modifizierten die Methode, indem sie Schwefelsäure durch Toluolsulfosäure ersetzten. Die fluoreszierende Reaktion von

CARPENTER, GOTSIS und HEGSTED (19) (Essigsäureanhydrid, Schwefelsäure, Trichloräthan) geht zwar gleichfalls mit einer Grünfärbung einher, ist jedoch empfindlicher als die genannten photometrischen Methoden.

Die Bildung rotgefärbter halochromatischer Substanzen (SALKOWSKI) ist für die folgenden Reaktionen charakteristisch :

Die von SCHÖN und GEY (96) für die photometrische Cholesterinbestimmung benutzte TSCHUGAEFF-Reaktion (120) (Acetylchlorid u. Zinkchlorid in Essigsäure) wurde von TRINDER (119) modifiziert (Acetylchlorid, Dichloräthan, Schwefelsäure). Diesem Verfahren entspricht das von BROWN (17), doch wird statt Schwefelsäure Perchlorsäure verwendet. Als Nachteile werden Instabilität des Acetylchlorids (TSCHUGAEFF,TRINDER, BROWN), Toxizität des Dichloräthans (TRINDER,BROWN) und extreme Viskosität der Zinkchloridlösung (TSCHUGAEFF) genannt (131).

Rotfärbung zeigt auch die von ZLATKIS,ZAK und BOYLE (140) sowie ZAK,DICKENMANN u.a. (138) methodisch ausgebaute Reaktion mit Eisen(III)chlorid, Essigsäure und Schwefelsäure. SEARCY und BERGQUIST (104) tauschten Eisen(III)chlorid durch Eisensulfat aus. Die Farbentwicklung scheint von den Eisenionen abhängig zu sein, läuft aber offenbar auch in Gegenwart von Co^{++}-, Cu^{++}- oder Hg^{++}-Ionen ab (131).

Allgemein läßt sich sagen, daß die mit Rotfärbung verbundenen Farbreaktionen empfindlicher sind als

die grünen Farbreaktionen. Die Extinktion ist bei den "Rotreaktionen" 5-8mal stärker als bei den "Grünreaktionen" (131). Die Reaktion mit Eisen(III)chlorid-Reagenz ist 15mal empfindlicher als die von LIEBERMANN-BURCHARD, übertrifft darin aber auch die TSCHUGAEFF-Reaktion um das Doppelte. Für die vorliegenden Untersuchungen wurde daher die photometrische Cholesterinbestimmung nach ZLATKIS,ZAK,BOYLE und DICKENMANN als Methode der Wahl angesehen.

Es war jedoch zu klären, ob die Farbreaktion einige grundsätzliche, für eine zuverlässige Messung notwendige Voraussetzungen erfüllt.

1.) Es war zu fordern, daß auch im Bereich niedriger Werte die Extinktion mit wachsendem Cholesteringehalt im Sinne einer linearen Funktion ansteigt, der lineare Verlauf einer solchen Eichkurve also auch für die relativ geringen Liquorkonzentrationen gesichert ist. Dies wird durch Tab.5 und Abb.1 belegt. Die Fehlerbreite ist mit $\pm$ 3,0% annehmbar gering.

2.) Die Eichkurven für äquimolare Mengen an unverestertem Cholesterin und Cholesterinestern müssen auch in einem niedrigen Konzentrationsbereich (Liquor) deckungsgleich sein.
Eine weitgehende Übereinstimmung wird durch Tab.6 und Abb.2 bestätigt. Der Mittelwert der Cholesterinpalmitatextinktion liegt um 3,0% niedriger als der Mittelwert der Cholesterinextinktion.

3.) Da während der Vorbereitung zur Extinktionsbestimmung bei einer Probenreihe und während des

	Extinktion	Extinktion pro 10ug Chol.	MW	Maximale Fehlerabweichg. vom Mittelwert
5,0 ug Chol.	0,098	0,098		
2,5 ug "	0,128	0,102		
5,0 ug "	0,151	0,101		
7,5 ug "	0,172	0,098		
0,0 ug "	0,203	0,102		
5,0 ug "	0,250	0,100	0,100	± 3,0%
0,0 ug "	0,298	0,099		
5,0 ug "	0,350	0,100		
0,0 ug "	0,388	0,097		
5,0 ug "	0,464	0,103		
0,0 ug "	0,505	0,101		

Tab.5 : Wertetabelle zu Abb.1

	Extinktion	Extinktion pro 10ug Chol.	MW	Maximale Fehlerabweichg. vom Mittelwert
0,0 ug Chol.	0,096	0,096		
5,0 ug "	0,151	0,101		
0,0 ug "	0,203	0,102	0,0996	+ 2,4% - 3,6%
5,0 ug "	0,250	0,100		
0,0 ug "	0,298	0,099		
16,2 ug Chol.palm.	0,099	0,099		
24,3 ug "	0,147	0,098		
32,3 ug "	0,191	0,096	0,0966	+ 2,5% - 2,7%
40,4 ug "	0,241	0,096		
48,5 ug "	0,283	0,094		

Tab.6 : Wertetabelle zu Abb.2

Meßvorganges selbst Zeit verstreicht, muß die bei der Reaktion entstandene Färbung so stabil sein, daß während dieser Zeit keine die Meßgenauigkeit beeinträchtigenden Farbintensitätsschwankungen auftreten. Es mußte daher geprüft werden, wie stark sich die Extinktion gleichmolarer Cholesterin- und

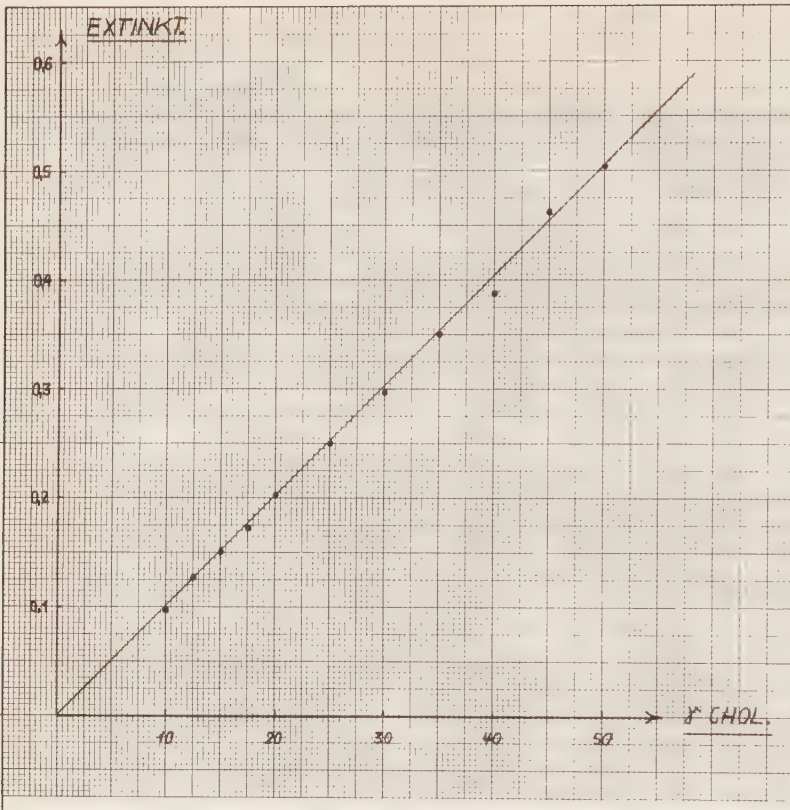

Abb.1

Abb.1 : Linearer Verlauf der Extinktionseichkurve bei steigenden Cholesterinmengen.

Abb.2 : Weitgehende Übereinstimmung der molaren Extinktionen von unverestertem Cholesterin und Cholesterinpalmitat.
Δ = Cholesterin
× = Cholesterinpalmitat

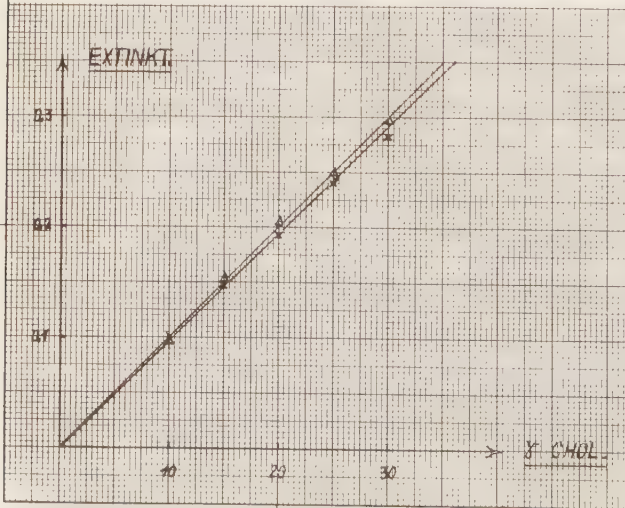

Abb. 2

Extinktion pro 10ug Chol.

	22 min.	38 min.	53 min.	70 min.	98 min.
10,0 ug Chol.	0,096	0,091	0,090	0,090	0,086
15,0 ug "	0,101	0,098	0,097	0,094	0,091
20,0 ug "	0,102	0,102	0,098	0,095	0,094
25,0 ug "	0,100	0,100	0,098	0,096	0,095
30,0 ug "	0,099	0,099	0,098	0,097	0,095
MW	0,100	0,098	0,096	0,094	0,092

	28 min.	42 min.	59 min.	78 min.	104 min.
16,2 ug Chol.palm.	0,099	0,099	0,097	0,094	0,093
24,3 ug "	0,098	0,097	0,096	0,093	0,092
32,3 ug "	0,096	0,096	0,096	0,093	0,092
40,4 ug "	0,096	0,097	0,096	0,095	0,094
48,5 ug "	0,094	0,096	0,095	0,093	0,093
MW	0,097	0,097	0,096	0,094	0,093

Tab.7 : Stabilität der Färbung.
Abnahme der Extinktion von Cholesterin- und Cholesterinpalmitatproben gleicher molarer Konzentration mit fortschreitender Zeit.

Cholesterinpalmitatproben ändert, wenn man die Messungen in bestimmten Zeitabständen wiederholt (Tab.7). Die Tabelle zeigt, daß die günstigste Zeit für die Messung bei etwa 40 min nach Zugabe des Farbreagenz liegt. In dieser Zeit wird für das Cholesterinpalmitat ein Maximum an Farbintensität erreicht, während die Farbstärke des unveresterten Cholesterins leicht abnimmt. Zugleich ergibt sich eine optimale Angleichung der Extinktionen äquimolarer Cholesterin- und Cholesterinpalmitatkonzentrationen.
Die Methode von ZLATKIS,ZAK,BOYLE und DICKENMANN konnte also durch Testung ihrer Farbreaktion als ein geeignetes, zuverlässiges Cholesterinbestimmungsverfahren bestätigt werden.

III.) Methodisches Vorgehen
Apparate, Geräte, Reagentien

Serum

Extraktion

1 ml Nüchternserum wird zu 20 ml Chloroform-Methanol (2:1,V:V) in einen Scheidetrichter gegeben, die Mischung in der Schüttelmaschine eine Stunde lang geschüttelt und dann über ein vorher mit Chloroform-Methanol (2:1) gewaschenes Filter in einen 25ml-Meßkolben filtriert. Schütteltrichter und Filter werden mit 5 ml des Lösungsmittelgemisches ausgespült; die Spülflüssigkeit wird ebenfalls in den Meßkolben filtriert. Der Kolben wird anschließend bis zur Marke aufgefüllt und bis zur Verarbeitung unter Stickstoff im Kühlschrank aufbewahrt.

Liquor

Extraktion

Der Liquor wird sofort nach der Entnahme 10 min. zentrifugiert, der zellfreie Überstand in einem 250ml-Rundkolben ausgewogen und bei etwa 37°C am Rotationsverdampfer auf ca. 3g eingeengt. Nach Zugabe der 20-fachen Menge an Chloroform-Methanol (2:1) wird eine Stunde lang geschüttelt (Schüttelmaschine) und die Mischung anschließend über ein vorher mit dem Lösungsmittelgemisch gewaschenes Filter quantitativ in einen Schütteltrichter filtriert. Rundkolben und Filter mit 10 ml Lösungsmittelgemisch ausspülen und die Waschlösung gleichfalls in den Schütteltrichter filtrieren. Der Extrakt im Scheidetrichter wird mit 20% seines

Volumens an 0,02%iger $CaCl_2$-Lösung versetzt und 30 min. geschüttelt.+ Danach absitzen lassen und die klare untere Schicht über ein gewaschenes Filter in einen 250ml-Rundkolben filtrieren. Der am Rotationsverdampfer bei ca. 37°C bis auf wenige ml eingeengte Extrakt wird nun vorsichtig und quantitativ in einen 25ml-Meßkolben überführt. Der Rundkolben wird mehrmals mit kleinen Mengen Lösungsmittelgemisch ausgespült, die ebenfalls quantitativ in den Meßkolben gegeben werden. Bis zur Marke auffüllen und unter Stickstoff bis zur Weiterverarbeitung im Kühlschrank aufbewahren.

Apparate, Geräte, Reagentien

Bottle shaker, International Equipment Co., Boston, Mass., Vertretung in Deutschland: Fa.Ludwig Hormuth, Heidelberg-Wiesloch,

Rotationsverdampfer der Fa.Büchi, Glasapparatefabrik Flawil (Schweiz),

Wasserbad mit Thermostat und Stickstoffanschluß,

Zentrifuge der Fa.Stock, Marburg/Lahn,

Chloroform,p.a. (Fa.Merck),

Methanol,p.a. (Fa.Merck),

Bestimmung des Gesamtcholesterins

Die Extrakte von mindestens 3 ml Liquor (bei normaler Cholesterinkonzentration) sowie 0,5 ml Serumextrakt werden unter Stickstoff bei 45°C bis zum Trockenrückstand eingeengt. Es werden 1,5 ml Eisessig hinzu-

---

+ Die Reinigung des Liquorrohextraktes wurde nach Angaben von SPERRY (109) vorgenommen, die auf eine von FOLCH u.Mitarb. (44) ausgearbeitete Vorschrift zurückgehen.

pipettiert und die Lipidrückstände durch Drehen des Glases mit dem Eisessig in Lösung gebracht. Dann wird 1 ml Farbreagenzlösung zugesetzt und mit einem am Ende breitgedrückten Glasstab gemischt. Die Mischung wird in 1cm-Küvetten gegossen und die Extinktion nach 35 - 45 min. bei 546 nm im Eppendorf-Photometer gemessen.

Meßfolge : 2 Leerwerte, 4 Standardwerte zu 50 ug Cholesterin, Serumdoppelbestimmungen und (wenn möglich) Liquordoppelbestimmungen.

Bestimmung des freien Cholesterins

Die Bestimmung der unveresterten Cholesterinfraktion erfolgte durch Digitoninfällung und anschließende Separation des Cholesterindigitonids. Dieses Verfahren ist auch Bestandteil der Standardmethode von SPERRY und WEBB (108), sowie der von BROWN (17), bei der allerdings der unlösliche Cholesterinkomplex nicht durch Zentrifugieren, sondern durch Filtration isoliert wird.

Hierzu werden die Extrakte von mindestens 7 ml Liquor (bei normalem Cholesteringehalt) sowie 1,5 ml Serumextrakt unter Stickstoff bei 45°C bis zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wird in 1 ml Aceton-Äthanol (1:1) gelöst und die Mischung mit 1 ml Digitoninlösung versetzt. Danach gut mischen und 10 min. stehen lassen. Anschließend wird 30 min. scharf zentrifugiert, der Überstand vorsichtig abgesaugt und verworfen. Der Bodensatz wird nun mit 2 ml Aceton aufgewirbelt, erneut 30 min. scharf zentrifugiert

und der Überstand wiederum vorsichtig abgesaugt und verworfen. Der Waschprozeß wird noch einmal wiederholt. Nach Abdampfung des restlichen Acetons im Trockenschrank wird der Rückstand in 1,5 ml Eisessig gelöst (evtl. durch leichtes Erwärmen bis auf 60°C), danach 1 ml Farbreagenzlösung zugesetzt und mit einem am Ende breitgedrückten Glasstab gemischt. Die Mischung in 1cm-Küvetten füllen und die Extinktion nach 35 - 45 min. bei 546 nm im Eppendorf-Photometer messen.

Meßfolge : 2 Leerwerte, 4 Standardwerte zu 50 ug Cholesterin, Serumdoppelbestimmungen und (wenn möglich) Liquordoppelbestimmungen.

Die Berechnung des Serumcholesteringehaltes (1 ml Serum in 25 ml Extrakt) und des Liquorcholesteringehaltes (wechselnde Liquormengen - L/g - in 25 ml Extrakt) erfolgt nach den Formeln :

Serum :

$$\frac{(E_{MA} - E_{ML}) \times 25}{(E_{MSt} - E_{ML}) \times S_E} = \text{mg\% Chol.}$$

Liquor :

$$\frac{(E_{MA} - E_{ML}) \times 10 \times 25 \times 100}{(E_{MSt} - E_{ML}) \times L_E \times L/g} = \text{ug\% Chol.}$$

E_{MA} = Mittlere Analysenwertextinktion

E_{ML} = Mittlere Leerwertextinktion

E_{MSt} = Mittlere Cholesterinstandardwertextinktion (pro 10 ug Chol.)

S_E = Serumextraktmenge (Analyseneinzelmenge) in ml

L_E = Liquorextraktmenge (Analyseneinzelmenge) in ml

L/g = Eingewogene Liquormenge in g

Die Umrechnung in uMol% erfolgt nach der Formel :

$$\frac{\text{mg\% (Serum) x 1000 , bzw. ug\% (Liquor) Chol.}}{386{,}7} = \text{uMol\% Chol.}$$

Die Ermittlung des Estercholesterins erfolgt rechnerisch aus den für Gesamtcholesterin und freies Cholesterin bestimmten Werten.

Apparate, Geräte, Reagentien

Wasserbad mit Thermostat und Stickstoffanschluß,

Photometer Eppendorf, 1cm-Küvetten, Filter 546 nm,

Glasröhrchen mit rundem Boden,

Zentrifugengläser mit ausgezogenem, spitzen Boden und Glasschliffstopfen,

Glaspipette mit lang ausgezogener Spitze und Peleusball, zum Absaugen,

Chloroform,p.a. (Fa.Merck),

Äthanol,p.a. (Fa.Merck),

Aceton,p.a. (Fa.Merck),

Essigsäure,p.a., 99-100% (Eisessig), Fa.Riedel - De Haen AG,

Schwefelsäure,p.a., 95-97%, Fa.Merck,

Eisenchlorid, $FeCl_3 \times 6\ H_2O$,p.a., Fa.Merck,

Eisenstammlösung: 2,5 g Eisen(III)chlorid x 6 H_2O werden in 25 ml Eisessig gelöst. Die Lösung ist im Kühlschrank unbeschränkt haltbar.

Farbreagenz: 1 ml der Eisenstammlösung wird unter ständigem Schwenken in einen zu zwei Drittel mit konz.Schwefelsäure gefüllten 100ml-Meßkolben pipettiert. Der Kolben wird dann bis zur Marke aufgefüllt und die Lösung bis zum Gebrauch im Kühlschrank aufbewahrt. Muß bei Trübung erneuert werden.

Cholesterin, chem.rein, Fa.Riedel - De Haen AG,

Cholesterinstandardlösung: 25 mg Chol. in 250 ml Chloroform (1 ml enthält 100 ug),

Digitonin, reinst, Fa.Merck,

Digitoninlösung: 1%ige Lösung von Digitonin in 50%igem wässrigen Äthanol. Die Lösung muß vor Gebrauch filtriert werden.

Alle bei der Cholesterinbestimmung benutzten Glasgeräte wurden in Chromschwefelsäure entfettet und mit dest. Wasser gespült.

IV.) Ergebnisse

1.) Normalfälle

Da klinisch völlig gesunde Personen als Vergleichsfälle nicht zur Verfügung standen, wurden 23 "normale" Bezugswertegruppen bei 21 Patienten ermittelt, die sich wegen sozialer Einordnungsschwierigkeiten, psychogener Verhaltensstörungen, erlebnisreaktiver Verstimmungszustände oder neurotischer Zwangserscheinungen unter stationärer Beobachtung befanden, und die bei regelrechtem Liquorbefund keinerlei pathologisch - neurologische Symptomatik aufwiesen. Es handelt sich um 13 männliche und 8 weibliche Probanden; bei 2 Männern wurden Serum- und Liquordoppelbestimmungen ausgeführt. Das mittlere Lebensalter aller Fälle betrug 35,5 Jahre.
Alters- und geschlechtsbedingte Einflüsse dürften, wenn überhaupt, nur von untergeordneter Bedeutung sein und jedenfalls stark hinter krankheitsbedingten Veränderungen zurücktreten. Außerdem ist anzunehmen, daß nicht definierte, schwer eruierbare konstitutionelle Faktoren und solche des "inneren Milieus" gleichfalls variierend in den Cholesterinstoffwechsel eingreifen. Eine Aufteilung der Vergleichsfälle und der Krankengruppen nach Alter und Geschlecht unterblieb daher, zumal auch die Anzahl der Fälle bei diskontinuierlicher Verteilung zu gering war.

Nr.	Alter	Geschlecht	Ges.Chol. uMol%	Fr.Chol. uMol%	Ester-Ch. uMol%	Fr.Chol. %
1	35J.	m.	310	104	206	33,5
2	23J.	m.	246	67	179	27,2
3	17J.	w.	548	153	395	27,9
4	4J.	w.	542	140	402	25,8
5	30J.	m.	522	178	344	34,1
6	23J.	m.	277	81	196	29,2
7	37J.	w.	553	189	364	34,2
8	33J.	m.	675	189	486	28,0
9	39J.	m.	768	282	486	36,7
10	18J.	m.	522	147	375	28,2
11	36J.	m.	541	171	370	31,6
12	36J.	m.	631	181	450	28,7
13	28J.	m.	719	222	497	30,9
14	46J.	w.	613	163	450	26,6
15	66J.	m.	522	168	354	32,2
16	29J.	m.	416	128	288	30,8
17	29J.	m.	528	150	378	28,4
18	57J.	m.	442	149	293	33,7
19	32J.	w.	634	212	422	33,4
20	21J.	w.	779	220	559	28,2
21	65J.	w.	483	141	342	29,2
22	59J.	w.	518	160	358	30,9
23	53J.	m.	682	199	483	29,2

Tab.8 : Serumcholesterin-Normalwerte

Unter der Voraussetzung, daß die Vergleichswerte annähernd normal verteilten Grundgesamtheiten entstammen, wurden für alle Serum- und Liquorcholesterinfraktionen auf übliche Weise Variationsbreite, Mittelwert, Standardabweichung und mittlerer Fehler des Mittelwertes errechnet und tabellarisch zusammengestellt (Tab.10).

Als Normbereich wurde für jede Cholesterinfraktion der doppelte Abstand der mittleren Streuung nach

Nr.	Ges.Chol. uMol%	Fr.Chol. uMol%	Ester-Ch. uMol%	Fr.Chol. %
1	0,695	0,341	0,354	49,1
2	1,280	0,550	0,730	43,0
3	1,420	0,620	0,800	43,7
4	0,720	0,390	0,330	54,2
5	0,490	0,280	0,210	57,1
6	0,688	0,269	0,419	39,1
7	1,520	0,795	0,725	52,3
8	0,890	0,510	0,380	57,3
9	0,960	0,460	0,500	47,9
10	0,660	0,360	0,300	54,5
11	1,110	0,600	0,510	54,1
12	0,791	0,419	0,372	53,0
13	0,620	0,320	0,300	51,6
14	0,870	0,410	0,460	47,1
15	1,330	0,590	0,740	44,4
16	0,993	0,447	0,546	45,0
17	0,530	0,241	0,289	45,5
18	1,060	0,450	0,610	42,5
19	1,190	0,610	0,580	51,3
20	1,510	0,610	0,900	40,4
21	0,680	0,274	0,406	40,3
22	0,917	0,411	0,506	44,8
23	1,297	0,646	0,651	49,8

Tab.9 : Liquorcholesterin-Normalwerte

beiden Seiten vom Mittelwert (MW $\pm$ 2 G) festgesetzt. Da innerhalb dieses Bereiches 95,5% aller zu der gleichen Grundgesamtheit gehörenden Werte liegen, ist die Wahrscheinlichkeit relativ gering, einen extremen Plus- oder Minusabweicher als abnormal hoch oder niedrig zu verkennen.

2.) Polyneuroradiculitis

Simultane Serum- und Liquoruntersuchungen wurden bei 10 Patienten, 9 Männern und 1 Frau, mit Polyneuri-

Serum (23 Fälle)	Variationsbr.	Mittelwert MW	Standardabwchg. G	Unsicherh.d.MW G_{MW}
Ges.Chol.	246-779 (95,20-301,47)	542 (209,75)	± 138 (± 53,41)	± 29 (± 11,22)
Fr.Chol.	67-282 (25,93-109,13)	165 (63,86)	± 46 (± 17,80)	± 10 (± 3,87)
Ester-Ch.	179-559 (69,27-216,33)	377 (145,90)	± 97 (± 37,54)	± 20 (± 7,74)
%Fr.Chol.	25,8-36,7	30,4	± 2,8	± 0,6
Liquor (23 Fälle)				
Ges.Chol.	0,490-1,520 (189,63-587,94)	0,966 (373,84)	± 0,309 (± 119,58)	± 0,06 (± 23,22)
Fr.Chol.	0,241-0,795 (93,27-307,67)	0,461 (178,41)	± 0,143 (± 55,34)	± 0,03 (± 11,61)
Ester-Ch.	0,210-0,900 (81,27-348,30)	0,505 (195,44)	± 0,182 (± 70,43)	± 0,04 (± 15,48)
%Fr.Chol.	39,1-57,1	48,2	± 5,4	± 1,1

Tab.10 : Statistische Charakterisierung der normalen Serum- und Liquorwertegruppen. Angaben, wenn nicht anders bezeichnet in uMol%. (In Klammern sind zum Vergleich die Serumwerte in mg%, die Liquorwerte in ug% angegeben.)
Die Zugehörigkeit zu annähernd normal verteilten Grundgesamtheiten wurde vorausgesetzt.

tischem Syndrom durchgeführt. Bei allen Kranken war eine polyradikuläre, bei einigen auch eine medulläre Beteiligung klinisch gesichert. Bei den Patienten I, II und III konnten in Abständen dreimal Serum- und Liquorwerte bestimmt werden, so daß insgesamt 16 Untersuchungen vorgenommen wurden. Das durchschnittliche Lebensalter aller Fälle betrug 45,1 Jahre.

Bei der klinischen Charakterisierung der vorliegenden Krankheitsfälle wurde nicht nur eine einfache Unterteilung in akute, subakute und chronische Stadien vorgenommen, sondern darüberhinaus der Gesamtablauf der Erkrankung berücksichtigt und nicht nur versucht,

Pat.Nr.	Alter	Geschlecht	Ges.Chol. uMol%	Fr.Chol. uMol%	Ester-Ch. uMol%	Fr.Chol. %
I/1	52J.	m.	558	171	387	30,6
I/2			543	145	398	26,7
I/3			536	140	396	26,1
II/1	65J.	m.	605	178	427	29,4
II/2			522	155	367	29,7
II/3			355	106	249	29,9
III/1	19J.	m.	397	121	276	30,5
III/2			488	152	336	31,1
III/3			452	127	325	28,1
IV	26J.	w.	504	187	317	37,1
V	51J.	m.	539	161	378	29,9
VI	55J.	m.	580	187	393	32,2
VII	64J.	m.	574	156	418	27,1
VIII	38J.	m.	765	220	545	28,8
IX	35J.	m.	469	137	332	29,2
X	45J.	m.	509	133	376	26,1

Tab.11 : Serumcholesterinwerte bei Polyneuroradiculitis

Pat.Nr.	Ges.Chol. uMol%	Fr.Chol. uMol%	Ester-Ch. uMol%	Fr.Chol. %
I/1	5,669	2,210	3,459	39,0
I/2	2,414	0,949	1,465	39,3
I/3	1,382	0,543	0,839	39,3
II/1	2,517	0,944	1,573	37,5
II/2	1,824	0,656	1,168	36,0
II/3	1,734	0,592	1,142	34,1
III/1	1,925	0,512	1,413	26,6
III/2	1,690	0,439	1,251	26,0
III/3	1,517	0,388	1,129	25,6
IV	2,075	1,044	1,031	50,3
V	2,222	0,698	1,524	31,4
VI	1,947	0,508	1,439	26,1
VII	1,842	0,669	1,173	36,3
VIII	1,292	0,395	0,897	30,6
IX	1,372	0,587	0,785	42,8
X	0,850	0,330	0,520	38,8

Tab.12 : Liquorcholesterinwerte bei Polyneuroradiculitis

Schweregrad und Verteilung der Symptome, sondern auch deren Ausprägungs- und Rückbildungsdynamik zu erfassen. Eine Übersicht der klinischen Krankheitsstadien, denen auch die entsprechenden Liquorbefunde (Eiweiß, Zellzahl) beigefügt sind, gibt diese Bemühungen in verkürzter Form wieder. Sie wurde, um den Text nicht damit zu belasten, als Anhang an den Schluß der Arbeit gestellt.

Auswertung [+]

Die Auswertung der vorliegenden Untersuchungsergebnisse geschah in zweifacher Absicht :

a.) Zunächst einmal galt es, auch feinere Konzentrationsunterschiede zwischen den Cholesterinfraktionen bei neurologisch gesunden Personen und Polyneuritispatienten statistisch signifikant zu belegen. Da derartige diskrete Abweichungen umso sicherer nachweisbar sind, je größer die Anzahl der Meßwerte miteinander verglichener Stichproben ist, wurden die Wertegruppen der Kranken jeweils in ihrer Gesamtheit den Normalfällen gegenübergestellt, ohne daß eine Aufteilung nach klinischen Stadien erfolgte.

b.) Anschließend wurde versucht, die chemischen Befunde von den zugehörigen klinischen Befunden her zu interpretieren. Da die Gegenüberstellung von Wertegruppen vergleichbarer klinischer Stadien bei der

---

[+] Die bei der statistischen Auswertung der Untersuchungsergebnisse benutzten Arbeiten sind am Schluß des Literaturverzeichnisses aufgeführt.

begrenzten Zahl der Fälle keine statistisch sinnvollen Aussagen erwarten ließ, wurde, wo der Vergleich der Gruppengesamtheiten (a) signifikante Differenzen ergeben hatte, im einzelnen geprüft, welche Meßwerte außerhalb der als Normbereich definierten Größenordnung von MW $\pm$ 2 G (Tab.10) liegen, und welche Beziehungen zwischen der abnormalen Erhöhung oder Erniedrigung eines Wertes und der entsprechenden Krankheitsphase bestehen. Dieser Weg mußte ohnehin dort beschritten werden, wo solchen Zusammenhängen bei einzelnen Krankheitsverläufen nachgegangen wurde.

a.) Prüfung von Gruppengesamtheiten

Da die Polyneuritisgruppe sehr verschiedene Krankheitsbilder umfaßt, können die zugehörigen Meßwerte auch nicht annähernd als normalverteilte Gesamtheit angesehen werden. Der Nachweis signifikanter Abweichungen gegenüber den Vergleichsfällen ist daher nicht auf übliche Weise (Verläßlichkeitsbestimmung der Mittelwertdifferenz zweier Wertegruppen, t-Test) zu erbringen, sondern nur durch ein verteilungsunabhängiges Verfahren statistisch zu sichern.

Der Vergleich zwischen Serum- und Liquorcholesterinwerten der Polyneuritisgruppe und der neurologisch Gesunden wurde mit dem WHITE-Test [+] vorgenommen. Die Ergebnisse sind in Tab.14 zusammengestellt; zur Erläuterung werden die für den Test geltenden Signifikanzbereiche mitgeteilt (Tab.13).

[+] s.S.44

/Z/ = 0	Keinerlei Unterschied
/Z/ < 1,96	Kein signifikanter Unterschied
/Z/ > 1,96	Signifikanter Unterschied (5% Irrtumsw.)
/Z/ > 2,58	Sehr signifik. Unterschied (1% Irrtumsw.)
/Z/ > 3,30	Hochsignifik. Unterschied (0,1% Irrtumsw.)

Tab.13 : Signifikanzbereiche von Mittelwertunterschieden zweier beliebig verteilter Stichproben beim WHITE-Test.

Serum	/Z/	Abweichung von Normalwerten
Ges.Chol.	0,74	nicht signifikant
Fr.Chol.	0,97	nicht signifikant
Ester-Ch.	0,49	nicht signifikant
%Fr.Chol.	0,77	nicht signifikant
Liquor		
Ges.Chol.	4,51	hochsignifikant
Fr.Chol.	2,34	signifikant
Ester-Ch.	4,89	hochsignifikant
%Fr.Chol.	4,69	hochsignifikant

Tab.14 : Vergleich der Serum- und Liquorcholesterinwerte von Polyneuritiskranken (16 Fälle) mit entsprechenden Normalwerten (23 Fälle). Signifikanz der mittleren Differenzen nach dem WHITE-Test.

+ Der WHITE-Test ist geeignet, zwei unabhängige Stichproben aus beliebigen Verteilungen hinsichtlich ihrer Mittelwerte miteinander zu vergleichen. Der Test kann jedoch auch bei Stichproben verwendet werden, die normal verteilten Grundgesamtheiten mit heterogener Varianz entstammen, deren Streuungen also erheblich voneinander abweichen. Das Verfahren beruht auf der Bildung einer beiden Gruppen gemeinsamen, aufsteigenden Rangreihe. Extremwerte, die bei verteilungsabhängigen Signifikanzberechnungen Mittelwert und Standardabweichung der ganzen Gruppe empfindlich stören würden, erhalten beim WHITE-Test lediglich die hächsten Ränge, die sie auch dann einnehmen müßten, wenn sie nächst niedrige Werte nur um weniges überträfen. (Der WHITE-Test ist mit dem von MANN und WHITNEY entwickelten U-Test weitgehend identisch, doch werden statt der U-Werte direkt die Rangsummen (T-Werte) ermittelt.)

Für keine der vier untersuchten Serumcholesterinfraktionen gelang der statistische Nachweis, daß jeweils miteinander verglichene Proben von Kranken und Kontrollfällen nicht einer gleichen Grundgesamtheit entstammen. Dagegen läßt schon ein flüchtiger Vergleich der Tabellen 9 und 12 deutlich höhere Liquorwerte für die Polyneuritisgruppe erkennen, während der Prozentanteil des Freien Cholesterins am Gesamtcholesterin niedriger liegt.

b.) Prüfung von Einzelmeßwerten

Mit diesem statistisch gröberen Verfahren wurde für die in allen Fraktionen insgesamt abnormen Liquorcholesterinwerte der Kranken nach Beziehungen zum klinischen Erscheinungsbild gesucht. Das Ergebnis ist in einer Übersicht (Tab.15) auf folgende Weise dargestellt worden: Zunächst wurden die untersuchten Fälle + nach dem jeweiligen Kombinationstyp der Liquorkonzentrationen ihrer Cholesterinfraktionen in sieben verschiedene Gruppen unterteilt (linke Seite der Tabelle). Nach Tab.10 waren schon vorher für jede Fraktion Normbereiche aus dem beidseitigen

---

+ Pat.IV wurde nicht in die Übersicht aufgenommen, weil der entsprechende Liquorbefund sich schlecht in das Schema der kontinuierlichen chemischen Veränderungen einfügen ließ. Bei mittlerer Gesamtcholesterinvermehrung war freies Cholesterin erheblich, Estercholesterin dagegen nur wenig erhöht. Bei der Patientin führte eine generalisierte Entzündung des Nervensystems in foudroyantem Krankheitsablauf 19 Tage nach der Liquorentnahme zum Tode.
(JACOB,HERRMANN u.RASSECH (55) haben kürzlich über diesen Fall berichtet.)

doppelten Abstand der Standardabweichung (G) vom Mittelwert festgelegt worden. Außerhalb dieses Bereiches gelegene Meßwerte wurden als abnormal hoch oder niedrig angesehen, wobei die Abweichung in Einheiten der mittleren Streuung angegeben wurde.
Die erste Kombination (links oben) entspricht einem in allen Fraktionen regelrechten Liquorbefund; die folgenden Kombinationen geben ein fortschreitend pathologischer werdendes Liquorbild wieder, indem zunächst der Estergehalt sich erhöht, bis auch für das Gesamtcholesterin die Normgrenze überschritten wird. Bei den letzten beiden Gruppen steigt das freie Cholesterin signifikant an, wodurch die abnorme Erniedrigung seines relativen Anteils am Gesamtcholesterin aufgehoben wird. Da die bei den Patienten I, II und III in Abständen je dreifach ermittelten Werte unterschiedlich kombiniert sind, ergaben sich zunächst rein "chemische Verläufe", die bei allen drei Patienten einer kontinuierlichen Normalisierung des Liquorbefundes entsprechen. Für jeden Fall wurde anschließend eine kurze Charakterisierung der Krankheitsphase aus der klinischen Stadienübersicht (Anhang) zitiert (rechte Seite).
Die Gegenüberstellung ergibt eine gute Übereinstimmung zwischen der Rückbildung der klinischen Symptomatik und der pathologischen Veränderungen des Liquorbefundes. Sie zeigt, daß mit der Remission zunächst das unveresterte Cholesterin zur Norm zurückkehrt, während der Esteranteil noch bei weitgehender klinischer Besserung leicht, aber signi-

Liquor-cholesterinbefund	Pat.Nr.	Klinischer Befund
Fr.Chol.>MW-2 G		
ster <MW+2,0 G	X	"residuales Defektsyndrom"
s.Ch.<MW+2,0 G	IX	"weitgehend rückgebildete Symptomatik"
.Ch. <MW+2,0 G	I/3	"weitgehende Remission aller Symptome"
Fr.Chol.<MW-2 G		
ster >MW+2,0 G		
es.Ch.<MW+2,0 G	VIII	"weitgehende Rückbildung"
.Ch. <MW+2,0 G		
Fr.Chol.<MW-2 G		
ster >MW+3,0 G		
es.Ch.<MW+2,0 G	III/3	"klinisch völlig symptomfreies, ausgeheiltes Krankheitsbild"
.Ch. <MW+2,0 G		
Fr.Chol.<MW-2 G	II/3	"weitere langsame Remission d.Symptome"
ster >MW+3,5 G	II/2	"einsetzende Rückbildung"
es.Ch.>MW+2,0 G	VII	"einsetzende Rückbildungstendenz"
.Ch. <MW+2,0 G	III/2	"fortschreitende Rückbildg.d.Symptome"
Fr.Chol.<MW-2 G		
ster >MW+4,5 G	III/1	"noch ausgeprägtes Krankheitsbild"
es.Ch.>MW+3,0 G	VI	"ausgeprägtes Krankheitsbild"
.Ch. <MW+2,0 G	V	"ausgeprägtes Krankheitsbild"
Fr.Chol.>MW-2 G		
ster >MW+5,0 G	I/2	"noch ausgeprägtes Krankheitsbild"
es.Ch.>MW+4,5 G	II/1	"voll entwickeltes Krankheitsbild"
.Ch. >MW+3,0 G		
Fr.Chol.>MW-2 G		
ster >MW+5,0 G		
es.Ch.>MW+5,0 G	I/1	"ausgeprägtes Krankheitsbild"
.Ch. >MW+5,0 G		

Tab.15 : Korrelation zwischen dem Verhalten der Liquorcholesterinfraktionen und den klinischen Krankheitsstadien bei 15 Polyneuritisfällen. Römische Ziffern = Patienten; Arabische Ziffern = Reihenfolge der Punktionen bei einem Patienten.

fikant, erhöht sein kann. Da ein im Normbereich gelegener Prozentanteil des freien Cholesterins bei den schwer Kranken durch die Vermehrung des absoluten freien Cholesteringehaltes bei gleichzeitigem Esteranstieg bedingt ist, kann der Abfall dieser Fraktion auf abnorm niedrige Werte als Remissionsindiz gelten. Erst mit der späten Annäherung der Esterkonzentration an physiologische Werte erfolgt auch der relative Wiederanstieg des freien Cholesterins zu normalen Größenordnungen.

Ob die in der Tab.15 dargestellten chemischen und klinischen Rückbildungserscheinungen auch in umgekehrter Folge bei Ausbreitung und Profilierung von Krankheitssymptomen ablaufen, konnte nicht geprüft werden, da zufällig nur regressive Verlaufstypen erfaßt worden waren.

3.) Syringomyelobulbie

Untersucht wurden Serum- und Liquorcholesteringehalt bei 2 Patienten mit Syringomyelobulbie, deren Krankheit einen langfristigen, ausgesprochen chronisch - progredienten Verlaufstyp zeigte. Bei einem der Kranken (XI) konnte die Bestimmung in eintägigem Abstand wiederholt werden.

Die simultan ermittelten Werte sind in Tab.16 und Tab.17 zusammengestellt.

(Charakterisierung der entsprechenden Krankheitsstadien im Anhang).

Auswertung

Keiner der jeweils 3 Meßwerte der Serumcholesterin-

Pat.Nr.	Alter Geschlecht	Ges.Chol. uMol%	Fr.Chol. uMol%	Ester-Ch. uMol%	Fr.Chol. %
XI/1	51J. m.	574	158	416	27,5
XI/2		580	161	419	27,8
XII	67J. w.	392	132	260	33,7

Tab.16 : Serumcholesterinwerte bei Syringomyelobulbie

Pat.Nr.	Ges.Chol. uMol%	Fr.Chol. uMol%	Ester-Ch. uMol%	Fr.Chol. %
XI/1	2,044	0,850	1,194	41,6
XI/2	2,135	0,895	1,240	41,9
XII	1,788	0,796	0,992	44,5

Tab.17 : Liquorcholesterinwerte bei Syringomyelobulbie

fraktionen liegt außerhalb der aus Tab.10 festgesetzten Normbereiche von MW ± 2 G. Dagegen liegen die Liquorkonzentrationen für Gesamtcholesterin, unverestertes und verestertes Cholesterin in allen 3 Fällen signifikant, bei Pat.XI zum Teil hochsignifikant höher als die entsprechenden Werte bei den Normalfällen. Der relative Anteil des freien Cholesterins am Gesamtcholesterin entspricht dem der normalen Vergleichspersonen.

Pat.Nr.	Ges.Chol.	Fr.Chol.	Ester-Ch.
XI/1	>MW+3,0G	>MW+2,0G	>MW+3,5G
XI/2	>MW+3,5G	>MW+3,0G	>MW+4,0G
XII	>MW+2,0G	>MW+2,0G	>MW+2,0G

Tab.18 : Vergleich der Liquorcholesterinkonzentrationen bei 3 Syringomyelobulbiefällen mit entsprechenden, an 23 Kontrollen ermittelten Normbereichen. Normale Proportionierung von unverestertem und verestertem Anteil.

4.) Encephalomyelitis disseminata

Bei 18 Patienten mit E.d., 5 Männern und 13 Frauen,

Pat.Nr.	Alter	Geschlecht	Ges.Chol. uMol%	Fr.Chol. uMol%	Ester-Ch. uMol%	Fr.Chol. %
XIII/1	37J.	m.	581	153	428	26,3
XIII/2			540	152	388	28,1
XIV/1	47J.	w.	686	199	487	29,0
XIV/2			535	150	385	28,1
XV/1	46J.	w.	855	227	628	26,5
XV/2			676	181	495	26,8
XVI/1	44J.	m.	573	166	407	29,0
XVI/2			610	163	447	26,7
XVII/1	24J.	w.	779	218	561	27,9
XVII/2			582	171	411	29,4
XVIII/1	34J.	m.	393	118	275	30,0
XVIII/2			402	106	296	26,4
XIX	28J.	w.	510	156	354	30,6
XX	56J.	m.	449	136	313	30,3
XXI	32J.	w.	565	149	416	26,4
XXII	32J.	w.	660	172	488	26,1
XXIII	44J.	w.	587	161	426	27,4
XXIV	56J.	w.	564	181	383	32,1
XXV	36J.	m.	576	159	417	27,6
XXVI	27J.	w.	458	146	312	31,9
XXVII	32J.	w.	614	184	430	29,9
XXVIII	44J.	w.	531	156	375	29,4
XXIX	27J.	w.	529	143	386	27,0
XXX	29J.	w.	817	285	532	34,9

Tab.19 : Serumcholesterinwerte bei Encephalomyelitis diss.

wurden parallel Serum- und Liquorbestimmungen durchgeführt. Bei 6 Patienten (XIII-XVIII) konnte eine zweimalige Befundkontrolle vorgenommen werden, so daß die Krankengruppe insgesamt 24 klinisch verschiedene Analysenfälle umfaßt. Das Durchschnittsalter betrug 37,8 Jahre.

Die zugehörigen klinischen Stadien sind im Anhang zusammengestellt.

Pat.Nr.	Ges.Chol. uMol%	Fr.Chol. uMol%	Ester-Ch. uMol%	Fr.Chol. %
XIII/1	1,488	0,722	0,766	48,5
XIII/2	1,349	0,529	0,820	39,2
XIV/1	1,059	0,366	0,693	34,6
XIV/2	1,062	0,411	0,651	38,7
XV/1	0,811	0,284	0,527	35,0
XV/2	1,016	0,370	0,646	36,4
XVI/1	0,798	0,272	0,526	34,1
XVI/2	0,718	0,274	0,444	38,1
XVII/1	0,959	0,381	0,578	39,7
XVII/2	1,011	0,439	0,572	43,4
XVIII/1	0,995	0,329	0,666	33,1
XVIII/2	0,969	0,342	0,627	35,3
XIX	1,468	0,570	0,898	38,8
XX	1,072	0,431	0,641	40,2
XXI	0,894	0,369	0,525	41,3
XXII	0,866	0,300	0,566	34,6
XXIII	0,571	0,266	0,305	46,6
XXIV	1,659	0,574	1,085	34,6
XXV	1,137	0,376	0,761	33,1
XXVI	1,093	0,582	0,511	53,2
XXVII	0,943	0,315	0,628	33,4
XXVIII	0,817	0,318	0,499	38,9
XXIX	0,806	0,268	0,538	33,3
XXX	0,618	0,313	0,305	50,6

Tab.20 : Liquorcholesterinwerte bei Encephalomyelitis disseminata

Auswertung

Bei der statistischen Auswertung der Meßergebnisse wurde wie bei der Polyneuritisgruppe verfahren. Die in sich heterogene Gesamtheit der Krankenfälle wurde mit dem verteilungsunabhängigen WHITE-Test auf signifikante Abweichungen von den normalen Bezugswerten hin untersucht (a). Wo derartige Signifikanzen sich zeigten, wurden auch hier wieder im einzelnen die

Serum	/Z/	Abweichung von Normalwerten
Ges.Chol.	1,09	nicht signifikant
Fr.Chol.	0,02	Null
Ester-Ch.	1,43	nicht signifikant
%Fr.Chol.	2,15	signifikant
Liquor		
Ges.Chol.	0,68	nicht signifikant
Fr.Chol.	1,85	nicht signifikant
Ester-Ch.	2,06	signifikant
%Fr.Chol.	4,49	hochsignifikant

Tab.21 : Vergleich der Serum- und Liquorcholesterinwerte von E.d.-Kranken (24 Fälle) mit entsprechenden Normalwerten (23 Fälle). Signifikanz der mittleren Differenzen nach dem WHITE-Test (Signifikanzbereiche Tab.13).

Beziehungen zu den jeweiligen klinischen Stadien geprüft (b).

a.) Prüfung von Gruppengesamtheiten

Die Serumwerte der Kranken weichen für Gesamtcholesterin, freies und verestertes Cholesterin nicht signifikant von den entsprechenden Vergleichswerten ab. Die Prozentwerte für freies Cholesterin liegen dagegen insgesamt niedriger und unterscheiden sich darin signifikant von den Normalfällen. Im Liquor sind Gesamtcholesterin und freies Cholesterin bei den E.d.-Patienten nicht signifikant höher konzentriert als bei den Kontrollen. Die Esterkomponente zeigt jedoch insgesamt signifikant höhere Werte. Dadurch sinkt der mittlere freie Cholesteringehalt relativ ab; die Differenz gegenüber den Vergleichsfällen ist hochsignifikant.

b.) Prüfung von Einzelmeßwerten

Wo mit dem WHITE-Test bei den Kranken signifikante Abweichungen der Wertegruppen von der Norm gefunden wurden, zeigt beim Vergleich der Gruppeneinzelwerte mit den zugehörigen definierten Normbereichen nur der Prozentanteil des freien Liquorcholesterins für etwa die Hälfte der Fälle gleichfalls signifikant abweichende (verminderte) Werte. In der entsprechenden Serumfraktion liegen dagegen alle Einzelwerte innerhalb der Größenordnung von MW $\pm$ 2 G der Kontrollgruppe, besetzen aber vorwiegend den unteren Wertebereich, wodurch sie sich insgesamt diskret von den Normalfällen unterscheiden. Die Liquorcholesterinesterwerte der Kranken überschreiten nur in 2 Fällen (XIX,XXIV) die festgesetzte obere Normgrenze. Auch hier ist also die bei der Prüfung der Gruppengesamtheit festgestellte mittlere Normabweichung nur gering und durch Konzentration der Einzelwerte im oberen Bereich von MW $\pm$ 2 G der Kontrollen bedingt.

Da abnormale Einzelwerte lediglich in der Fraktion des relativen Liquorcholesterins gehäuft auftreten, konnten nur diese Werte versuchsweise auf die jeweiligen klinischen Phasen bezogen werden. Tab.22 zeigt, daß abnormale Proportionsverschiebungen zwischen verestertem und unverestertem Cholesterin zugunsten der Esterkomponente keine Korrelation zu bestimmten, klinisch definierten Aktivitätszeichen erkennen lassen. Auch bei den Patienten mit zweifacher Verlaufskontrolle (XIII-XVIII) war keine gesetzmäßige

Prozentanteil d.fr.Liquorchol.	Klinischer Befund
%Fr.Chol.<MW-2 G	
XIV/1	"leicht gebesserter Schub"
XV/1	"chronifizierte, schleichende Symptomatik"
XV/2	"nur geringfügig gebesserter Befund"
XVI/1	"chronifiziertes Bild"
XVIII/1	"akuter Schub mit bereits überschrittenem Höhepunkt"
XVIII/2	"erneute Exacerbation"
XXII	"erneute Exacerbation"
XXIV	"fortschreitende Rückbildung des Schubes"
XXV	"einsetzende Rückbildung"
XXVII	"einsetzende Rückbildung"
XXIX	"weitgehende Rückbildung des floriden Stadiums"
%Fr.Chol.>MW-2 G	
XIII/1	"erneuter frischer Schub"
XIII/2	"Rückbildung des Schubes"
XIV/2	"erneute Exacerbation"
XVI/2	"quantitative Besserung"
XVII/1	"bereits quantitativ gebesserte, chronifizierte Symptomatik"
XVII/2	"erneut Verschlechterung"
XIX	"ausgeprägtes Bild"
XX	"akut entwickeltes Krankheitsbild"
XXI	"chronifiziertes Bild"
XXIII	"rezidivierender Schub"
XXVI	"weitgehende Rückbildung"
XXVIII	"ausgeprägte chronifizierte Symptomatik"
XXX	"noch keine merkliche Remissionstendenz"

Tab.22 : Prozentanteil des freien Liquorcholesterins und klinischer Befund bei 24 E.d.-Fällen. Die absoluten Einzelwerte liegen für alle Cholesterinfraktionen fast ausnahmslos innerhalb von MW ± 2 G der Kontrollen. Röm.Ziff.= Patienten; Arab.Ziff.= Reihenfolge der Punktionen bei einem Patienten.

Abhängigkeit zwischen dem Liquorbefund und den sich wandelnden Krankheitssymptomen nachzuweisen.

5.) Relativierung von Liquormeßwerten
Bezug auf Serum- und Liquoreiweißwerte

Nr.	Liquorcholesterinwerte in ‰ der Serumchol.werte Ges.Chol.	Fr.Chol.	Ester-Ch.	Liquoreiweiß mg%	uMol Chol. pro mg EW
1	2,24	3,28	1,72	18	0,039
2	5,20	8,21	4,08	28	0,046
3	2,59	4,05	2,03	24	0,059
4	1,33	2,79	0,82	18	0,040
5	0,94	1,57	0,61	16	0,031
6	2,48	3,32	2,14	21	0,033
7	2,75	4,21	1,99	26	0,058
8	1,32	2,70	0,78	23	0,039
9	1,25	1,63	1,03	29	0,033
10	1,26	2,45	0,80	17	0,039
11	2,05	3,51	1,38	20	0,056
12	1,25	2,30	0,83	19	0,042
13	0,86	1,44	0,60	18	0,034
14	1,42	2,52	1,02	19	0,046
15	2,55	3,51	2,09	33	0,040
16	2,39	3,49	1,90	19	0,052
17	1,00	1,61	0,76	14	0,038
18	2,40	3,02	2,08	15	0,071
19	1,88	2,88	1,37	22	0,054
20	1,94	2,77	1,61	29	0,052
21	1,41	1,94	1,19	22	0,031
22	1,77	2,57	1,41	27	0,034
23	1,90	3,25	1,35	26	0,050

Tab.23 : Bezug der Liquorcholesterinwerte auf zugehörige Serumwerte und auf entsprechende Liquoreiweißkonzentrationen bei neurologisch Gesunden.

Auf der Suche nach weiteren Aufschlüssen über das Verhalten der Liquorcholesterinfraktionen bei Gesunden und Kranken wurden die Liquorwerte auf die simultan bestimmten Serumwerte sowie auf den jeweiligen Liquoreiweißgehalt bezogen (Tab.23,24,25 und 26). Beim verteilungsfrei durchgeführten Gruppengesamtvergleich (Tab.27) zeigen

Pat.Nr.	Liquorcholesterinwerte in % der Serumchol.werte Ges.Chol.	Fr.Chol.	Ester-Ch.	Liquoreiweiß mg%	uMol Chol. pro mg EW
I/1	10,16	12,92	8,94	144	0,039
I/2	4,45	6,54	3,68	58	0,042
I/3	2,58	3,88	2,12	35	0,039
II/1	4,16	5,30	3,68	127	0,020
II/2	3,49	4,23	3,18	57	0,032
II/3	4,88	5,58	4,59	50	0,035
III/1	4,85	4,23	5,12	77	0,025
III/2	3,46	2,89	3,72	58	0,029
III/3	3,36	3,06	3,47	53	0,029
IV	4,12	5,58	3,25	35	0,059
V	4,12	4,34	4,03	39	0,057
VI	3,36	2,72	3,66	35	0,056
VII	3,21	4,29	2,81	47	0,039
VIII	1,69	1,80	1,65	36	0,036
IX	2,93	4,28	2,36	29	0,047
X	1,67	2,48	1,38	30	0,028

Tab.24 : Bezug der Liquorcholesterinwerte auf zugehörige Serumwerte und auf entsprechende Liquoreiweißkonzentrationen bei Polyneuroradiculitis.

Pat.Nr.	Liquorcholesterinwerte in % der Serumchol.werte Ges.Chol.	Fr.Chol.	Ester-Ch.	Liquoreiweiß mg%	uMol Chol. pro mg EW
XI/1	3,56	5,38	2,87	24	0,085
XI/2	3,68	5,56	2,96	25	0,085
XII	4,56	6,03	3,82	24	0,053

Tab.25 : Bezug der Liquorcholesterinwerte auf zugehörige Serumwerte und auf entsprechende Liquoreiweißkonzentrationen bei Syringomyelobulbie.

die zu den Serumwerten relativierten Liquorwerte bei den Polyneuritiskranken in allen drei Fraktionen erheblich signifikante Normabweichungen, was mit dem einfachen statistischen Liquorwertvergleich (Tab.14) gut übereinstimmt. Die E.d.-Gruppe läßt dagegen bei keiner Fraktion eine statistisch belegbare Norm-

Pat.Nr.	Liquorcholesterinwerte in ‰ der Serumchol.werte Ges.Chol.	Fr.Chol.	Ester-Ch.	Liquoreiweiß mg%	uMol Chol. pro mg EW
XIII/1	2,56	4,72	1,79	31	0,048
XIII/2	2,50	3,48	2,11	39	0,035
XIV/1	1,54	1,84	1,42	32	0,033
XIV/2	1,99	2,74	1,69	23	0,046
XV/1	0,95	1,25	0,84	27	0,030
XV/2	1,50	2,04	1,31	29	0,035
XVI/1	1,39	1,64	1,29	28	0,029
XVI/2	1,18	1,68	0,99	30	0,024
XVII/1	1,23	1,75	1,03	20	0,048
XVII/2	1,74	2,57	1,39	26	0,039
XVIII/1	2,53	2,79	2,42	27	0,037
XVIII/2	2,41	3,23	2,12	31	0,031
XIX	2,88	3,65	2,54	45	0,033
XX	2,39	3,17	2,05	29	0,037
XXI	1,58	2,48	1,26	21	0,043
XXII	1,31	1,74	1,16	29	0,030
XXIII	0,97	1,65	0,72	25	0,023
XXIV	2,94	3,17	2,83	36	0,046
XXV	1,97	2,36	1,82	34	0,033
XXVI	2,39	3,99	1,64	27	0,041
XXVII	1,54	1,71	1,46	24	0,039
XXVIII	1,54	2,04	1,33	31	0,026
XXIX	1,52	1,87	1,39	18	0,045
XXX	0,76	1,10	0,57	15	0,041

Tab.26 : Bezug der Liquorcholesterinwerte auf zugehörige Serumwerte und auf entsprechende Liquoreiweißkonzentrationen bei Encephalomyelitis disseminata.

differenz erkennen (vgl.Tab.21). Beim Einzelwertvergleich mit definierten Normbereichen (MW $\pm$ 2 G; Tab.28) weisen abnormal erhöhte Werte in keiner Krankengruppe durchgehende Übereinstimmung mit klinischen Aktivitätszeichen auf. Der "Normalfall" Nr.2, der klinisch keinerlei Hinweise auf ein organisches Leiden bot, fällt durch signifikante Erhöhung aller

Cholesterinfraktionen auf.

Wie aus Tab.27 hervorgeht, wird die hochsignifikante Normabweichung für Liquorgesamtcholesterin, die sich beim Vergleich der Polyneuritisgruppe mit den Kontrollen ergibt (Tab.14), aufgehoben, wenn die Cholesterinwerte auf den jeweiligen Liquoreiweißgehalt bezogen werden. Dagegen lassen sich die E.d.-Fälle statistisch von den Vergleichsfällen trennen, wenn man ihre durchschnittlich "normalen" Liquorcholesterinkonzentrationen zu den im Mittel etwas erhöhten Eiweißwerten in Beziehung setzt.

Polyneuroradiculitis

Liquorcholesterinwerte in ‰ der Serumchol.werte	/Z/	Abweichung von Normalwerten
Ges.Chol.	4,09	hochsignifikant
Fr.Chol.	3,00	sehr signifikant
Ester-Ch.	4,40	hochsignifikant
uMol Chol./mg EW	1,51	nicht signifikant

Encephalomyelitis diss.

Liquorcholesterinwerte in ‰ der Serumchol.werte	/Z/	Abweichung von Normalwerten
Ges.Chol.	0,00	Null
Fr.Chol.	1,49	nicht signifikant
Ester-Ch.	0,87	nicht signifikant
uMol Chol./mg EW	2,43	signifikant

Tab.27 : Bezug von Liquorcholesterinwerten auf zugehörige Serumwerte sowie auf entsprechende Liquoreiweißkonzentrationen.
Vergleich von Polyneuritis- (16 Fälle) und E.d.- (24 Fälle) Kranken mit einer Kontrollgruppe (23 Fälle).
Signifikanz der mittleren Differenzen nach dem WHITE-Test.

	Liquorcholesterinwerte in ‰ der Serumchol.werte			uMol Chol.
	Ges.Chol.	Fr.Chol.	Ester-Ch.	pro mg EW
Mittelwert MW	1,92	3,00	1,46	0,044
Standardabwchg. G	0,90	1,34	0,76	0,000
Unsicherh.d.MW G_{MW}	0,19	0,28	0,16	0,000

Tab.28 : Relativierung von Liquorcholesterinwerten zu entsprechenden Serumwerten und Liquoreiweiß-konzentrationen. Statistische Charakterisierung der Normalwertegruppen.

V.) Diskussion

Eine Zusammenstellung der Ergebnisse, die der statistische Vergleich der Normalfälle mit den Gruppengesamtheiten der Polyneuritis- und E.d.-Fälle ergeben hat, zeigt als herausragende Besonderheiten eine beide Krankheitsarten betreffende, bei den Polyneuritispatienten allerdings wesentlich ausgeprägtere Vermehrung des Liquorestercholesterins und einen signifikanten Anstieg auch des unveresterten Anteils nur bei der Polyneuritisgruppe (Tab.29). Die abnormale Konzentrationssteigerung dieser Cholesterinfraktionen im Liquor der Kranken kann sowohl als mögliche Folge von Entmarkungsvorgängen im ZNS gelten, wie auch durch Funktionsstörungen des Bluthirnschrankensystems bedingt sein. Im ersten Falle wäre vermehrt nachgewiesenes Liquorcholesterin als Markscheidenabbauprodukt, im anderen Falle als übergetretener Blutbestandteil anzusehen. Bei der Interpretation der vorliegenden Untersuchungsergebnisse müssen beide Möglichkeiten berücksichtigt werden.

	SERUM			LIQUOR		
	/Z/<1,96	/Z/>1,96	/Z/>3,30	/Z/<1,96	/Z/>1,96	/Z/>3,30
Polyneuritis						
Ges.Ch.	0,74					4,51
Fr.Ch.	0,97				2,34	
Ester	0,49					4,89
%Fr.Ch.	0,77					4,69
Enceph.diss.						
Ges.Ch.	1,09			0,68		
Fr.Ch.	0,02			1,85		
Ester	1,43				2,06	
%Fr.Ch.		2,15				4,49

Tab.29 : Signifikanzvergleich der mittleren Normabweichungen von Serum- und Liquorcholesterinwerten bei Polyneuritis- und E.d.-Fällen nach dem WHITE-Test.

Als Modell einer Entmarkungskrankheit ist die E.d. weitaus häufiger lipidchemisch untersucht worden als jeder andere mit Markscheidendestruktion einhergehende neurologische Prozeß. Die dynamische Konzeption krankhaft entgleister Lipidstoffwechsel-v o r g ä n g e aus den in Marksubstanz, Liquor und Serum bestimmten pathologischen Werten ist aber wegen der Widersprüchlichkeit der Einzelergebnisse nach wie vor schwierig. Wie die einleitende Übersicht gezeigt hat, sind die am entmarkten Nervengewebe erhobenen Befunde relativ einheitlich und daher noch am sichersten zu verwerten. Es liegt nahe, die übereinstimmend nachgewiesene und vom Grundleiden unabhängige Lipidverarmung der Entmarkungsherde mit dem Anstieg besonders der "Myelinlipoide" Cholesterin (53,128), Sphingomyelin (7) und der Cerebroside (69) im Liquor von E.d.-Patienten

in Zusammenhang zu bringen. Das aus den zerstörten Markscheiden freigesetzte Cholesterin geht vor seinem Übertritt in den Liquor mit Fettsäuren Esterverbindungen ein, wofür die frühzeitige Verminderung des freien Cholesterins in den "plaques" und die gleichzeitige Anreicherung von im Normalhirn fehlenden Cholesterinestern sprechen. Vermehrt im Liquor der Kranken auftretendes Estercholesterin - wie dies auch in den eigenen Untersuchungen nachgewiesen werden konnte - kann also nicht als essentieller Hirngewebsbaustein betrachtet werden, sondern als unter pathologischen Bedingungen im geschädigten Nervengewebe entstandenes Umbauprodukt.

Die vorliegenden Ergebnisse bestätigen die Angaben von TICHY (115) sowie die von PAPADOPOULOS und Mitarb. (74), die eine Erhöhung der Cholesterinesterkonzentration und ein relatives Überwiegen dieser Fraktion über den freien Anteil als besonders charakteristischen Liquorbefund bei E.d. und Polyneuroradiculitis ansahen. Da die eigenen Untersuchungen bei Prüfung der einzelnen Meßwerte lediglich für den Prozentanteil des freien Liquorcholesterins am Gesamtcholesterin bei 11 von 24 E.d.-Fällen eine signifikante Reduktion ergeben hatten, war dies der einzige Liquorbefund, der mit dem klinischen Status verglichen werden konnte. Der Versuch, Proportionsverschiebungen zugunsten der Esterkomponente womöglich exacerbierenden Krankheitsschüben zuzuordnen, verlief jedoch enttäuschend : Klinisch ausgeprägte Bilder

wiesen ebenso häufig eine regelrecnte Prozentualverteilung auf, wie auch umgekehrt rückgebildete Phasen abnorm niedrige relative Werte für freies Cholesterin zeigten. Bei zwei Fällen, in denen der absolute Estergehalt die festgesetzte obere Normgrenze überschritt, lag einmal (XIX) ein akuter Schub vor, während der zweite Fall (XXIV) einer klinischen Remission entsprach.

Nun ist die Korrelation von Liquorbefunden und klinischer Symptomatik bei E.d. besonders problematisch, worauf u.a. PETTE und BAUER (36) sowie SCHRAPPE (100) nachdrücklich hingewiesen haben. Der unberechenbare Verlaufsstil dieser Krankheit mit raschem Wechsel oder langfristig-chronischer Ausprägung neurologischer Ausfallserscheinungen sowie deren vielfältig kombinierte Verteilungstypen erschweren die klinische Charakterisierung der Krankheitsbilder und ihren Vergleich untereinander. Aufwendige Bemühungen, Krankheitsstadien von E.d. durch die objektivierbaren Symptome und den "Beeinträchtigungsgrad" zu standardisieren, wie etwa das komplizierte Punktsystem KURTZKEs (63,64,65), haben die Schwierigkeiten nicht beheben können. Da auch ausgedehnte Entmarkungsherde bei entsprechender Lage durchaus nicht immer alarmierende Funktionsstörungen des Nervensystems hervorrufen müssen, kann die floride Phase andauern, wenn der Patient klinisch einen bereits weitgehend sanierten Eindruck macht. Ein pathologischer Liquorlipidbefund müßte in einem solchen Falle vom klinischen Bild her unverständlich

bleiben. POSER,CURRAN und SNODELL (86) haben eine derartige Situation treffend gekennzeichnet :

"A single minute lesion strategically located in the medial longitudinal fasciculus may give rise to a rather dramatic internuclear ophthalmoplegia, while a massive demyelinizing plaque involving the subcortical white matter of the frontal lobe may give rise to no symptoms except, perhaps, a rather subtile behavioral or emotional change."

Wo Entmarkungsherde unmittelbar an liquorführende Räume heranreichen, werden Markscheidenabbauprodukte leichter in die Cerebrospinalflüssigkeit übertreten können als dort, wo die Herde allseitig von intaktem Nervengewebe umschlossen sind. Schließlich können "plaques" unterschiedlichen Alters nebeneinander bestehen, so daß - pathologisch-anatomisch - Restitutions- und Exacerbationsphasen zugleich auftreten (77), was die Deutung klinischer wie chemischer Befunde erschweren kann.

Die Korrelation von Liquorveränderungen und klinischen Aktivitätszeichen wird zusätzlich dadurch kompliziert, daß beide im akuten Schub nicht gleichzeitig einsetzen. Dies haben Beobachtungen bei experimenteller Entmarkung ergeben, die u.a. GEREBTZOFF (47) am Beispiel der WALLERschen Degeneration anstellte, und die er mit den Demyelinisationsvorgängen bei E.d. verglich. Histochemische Veränderungen - fortschreitende Verminderung der Markscheidenlipoide und Ansammlung von Cholesterinestern - traten erst 8 - 10 Tage nach der Nervenläsion auf, während schon vorher Strukturänderungen der Myelinscheiden histologisch auffielen. Bezeichnet man also, wie dies gemeinhin geschieht, ein frisches, initiales Krank-

heitsbild als "akut" und ein anderes, bereits seit einigen Wochen bestehendes, noch immer "akut" wirkendes Leiden ebenso, so ist dies zwar klinisch berechtigt, reicht aber für lipidchemische Untersuchungen nicht aus, da beide Krankheitsfälle u.U. völlig verschiedenartige Liquorbefunde aufweisen. In der eigenen vorliegenden Arbeit wurde daher die klinische Stadiendefinition mehr aus dem Zusammenhang mit dem jeweiligen Verlaufstyp der Erkrankung hergeleitet. Trotz derartiger, die Fluktuation der Symptome stärker berücksichtigenden Längsschnittbeobachtungen, die sich bei den Polyneuritisfällen gut bewährten, konnte bei den E.d.-Patienten kein typischer Liquorcholesterinbefund ermittelt werden, der den klinischen Eindruck einer floriden Krankheitsphase eindeutig hätte untermauern können.

Die Schwierigkeit, Liquorlipidbefunde bestimmten Krankheitsstadien bei E.d. zuzuordnen, besteht also vorwiegend darin, daß der klinische Aspekt keineswegs immer ein wirklichkeitsgetreues Abbild der pathogenetischen Basisvorgänge des Leidens darstellt, die klinische Kennzeichnung der Krankheitsaktivität mithin oft unsicher ist, während lipidchemische Studien gerade deren möglichst präzise Charakterisierung voraussetzen.
Im Gegensatz zur E.d. werden in der Literatur nur vereinzelt Angaben über die Liquorlipide bei Polyneuroradiculitis gemacht. LOU und MATZKE (69) fanden bei einem Fall von alkoholischer Polyneuropathie

und einem Polyneuritischen Syndrom bei Diabetes mellitus zwar keinen bei E.d. und Myelopathien registrierten Anstieg der Liquorcerebroside, doch wiesen McARDLE und ZILKHA (7) bei dieser Krankheit, wie auch bei E.d., im Liquor eine Gesamtphospholipiderhöhung mit relativem Überwiegen des Kephalin- und Sphingomyelinanteils nach. Die von TICHY (115) beschriebene Vermehrung des Estercholesterins findet in eigenen Untersuchungen eine Stütze. Es konnte gezeigt werden, daß die ausgeprägteste Konzentrationssteigerung des veresterten Cholesterins (mit mehr als vierfachem Abstand der Standardabweichung vom Mittelwert der Kontrollgruppe) bei den schwer Erkrankten auftritt. Nur bei diesen Patienten war auch die unveresterte Fraktion abnormal hoch, kehrte jedoch mit fortschreitender klinischer Besserung rasch zu normalen Größenordnungen zurück. Dagegen wurden zwar leichter, aber signifikant erhöhte Esterwerte auch noch in solchen Fällen bestimmt, wo klinisch nur mehr diskrete Restsymptome faßbar waren. Die mit zunehmender klinischer Remission einhergehende Rückbildung der Estererhöhung im Liquor könnte den histochemisch gesicherten Befunden (31, 137) entsprechen, wonach in "ausgebrannten" Entmarkungsgebieten auch die Esterkonzentration schließlich wieder abnimmt. Die Verlaufsdynamik der Liquorveränderungen zeigte sich besonders eindrucksvoll bei 3 Patienten, bei denen dreimalige Befundkontrollen vorgenommen wurden.

Nach den vorliegenden Ergebnissen kann vermehrtes

Estercholesterin im Liquor als ein sehr empfindliches Indiz auf Entmarkungsvorgänge gewertet werden, deren Restaktivität im klinischen Bild nicht mehr erkennbar ist. (Ob die Estervermehrung auch die erste lipidchemische Liquorveränderung bei akuten Prozessen darstellt, ist schwer zu prüfen, da die Patienten zumeist erst in fortgeschrittenen Stadien in stationäre Behandlung gelangen.) Eine abnormal hohe Konzentration von freiem Liquorcholesterin weist dagegen immer auf ein schweres, voll entwickeltes Krankheitsbild hin.

Da bei verschiedenartig verursachten Entmarkungsvorgängen Cholesterin als verestertes Umbaulipid gehäuft in den Herden und im Liquor erscheint, kann eine Anreicherung von unverestertem Cholesterin im Liquor schwerkranker Polyneuritispatienten dadurch bedingt sein, daß für die bei massiver Markscheidenzerstörung freiwerdenden Cholesterinmengen im geschädigten Nervengewebe nicht genügend Fettsäuren zur Verfügung stehen. Diese Hypothese würde den sonst schwer verständlichen Liquorbefund erklären, der bei einer 26jährigen Patientin (IV) mit einer Panencephalomyeloneuritis 19 Tage a.m. erhoben wurde : Bei regelrechter Mastixreaktion, fast normalem Gesamteiweißgehalt und nur geringgradiger Pleozytose war freies Cholesterin erheblich, Estercholesterin dagegen zwar signifikant, jedoch wesentlich weniger stark erhöht als bei den übrigen ausgeprägten Krankheitsfällen. Sieht man diesen Liquorbefund als Äquivalent des klinischen Bildes an und vergleicht ihn

mit den der anderen Polyneuritiskranken, so hat - bei der dramatischen, zum Tode führenden Krankheitsentwicklung - ein relativer Rückgang der Esterchol-esterinerhöhung bei fortbestehender Vermehrung des unveresterten Anteils als extrem pathologisch zu gelten.

Als Gegenbeispiel erscheint der Fall eines 45jährigen Mannes (X), bei dem ein seit 13 Jahren bekanntes Polyneuritisches Syndrom auf einen erst kürzlich zufällig entdeckten leichten Diabetes mellitus bezogen wurde. Da sich die das Leiden prägenden symmetrischen, distalbetonten Sensibilitätsstörungen der Arme und Beine mit Beteiligung der Vorder-Seitenstrang- und Hinterstrangqualitäten über Jahre unbeeinflußbar erhalten hatten, wurde klinisch eine residuale Defektsymptomatik vermutet. Dies konnte durch einen völlig unauffälligen Liquorcholesterinbefund bestätigt werden.

Aus dem Gesagten geht hervor, daß abnorm niedrige Prozentanteile des freien Liquorcholesterins am Gesamtcholesterin keineswegs bei den besonders schweren Fällen angetroffen werden, bei denen die veresterte und unveresterte Fraktion proportioniert vermehrt sind, sondern vielmehr diejenigen Fälle betrifft, die bei normalem Absolutgehalt des freien Cholesterins erhöhte Esterwerte aufweisen.[+] Eine

---

[+] Im Einzelfall kann bei der Bestimmung des freien Cholesteringehaltes durch Digitonidfällung eine unvollständige Zusammenballung kleiner Niederschlagsmengen zu Verlusten beim anschließenden Waschprozeß führen, was besonders bei niedrig konzentrierten Liquorproben zu fehlerhaften Ergebnissen beiträgt

signifikante Reduktion des relativen freien Liquorcholesteringehaltes spricht also für einen remittierenden (vielleicht auch umgekehrt für einen fortschreitenden) Krankheitsverlauf und gegen ein völlig saniertes, wie gegen ein bereits voll ausgeprägtes Krankheitsbild.

Die bei den 2 Patienten mit Syringomyelobulbie bestimmten Cholesterinwerte (bei einem Kranken konnte eine Doppelbestimmung vorgenommen werden) überraschten durch die signifikante Erhöhung ihrer normal proportionierten Liquorfraktionen bei unauffälligen Serumwerten. Bei dieser nicht häufigen Erkrankung hatte TICHY (115) keine Liquorcholesterinvermehrung nachweisen können. Die Befunde sind denen bei ausgeprägtem Polyneuritischen Syndrom sehr ähnlich, doch wird der hierbei in den meisten Fällen beobachtete Liquoreiweißanstieg bei der Syringomyelie vermißt.[+] Da in den 3 Liquorproben außer dem Eiweißgehalt auch Zellzahl und Mastixkurve der Norm entsprechen, stellt die Cholesterinerhöhung den einzigen auf Entmarkungsvorgänge hinweisenden Liquorbefund dar. Ein Vergleich mit dem Patienten X zeigt, daß die quantitative Erfassung des Liquorcholesterins

---

[+] Eine lineare Abhängigkeit des Liquorcholesterins vom Eiweißgehalt, die TICHY (116,117) bei Patienten mit Arteriosklerose der Hirngefäße fand, konnte durch eigene Untersuchungen für die Polyneuritisgruppe nicht bestätigt werden. Ein entsprechender Zusammenhang bei den E.d.-Kranken war wegen der normalen oder nur knapp erhöhten Liquoreiweißwerte nicht nachprüfbar.

im Einzelfall geeignet sein kann, auf andere Weise nicht erkennbare Aktivitätsunterschiede von Krankheitsprozessen aufzudecken, deren klinische Erscheinungsbilder sich bei weitgehender Chronifizierung zu entsprechen scheinen.

Bisher wurde davon ausgegangen, daß die bei den Kranken bestimmten pathologischen Liquorcholesterinkonzentrationen Ausdruck von Abbau- und Umbauvorgängen in den Entmarkungsherden seien. Umfangreiche Studien (98,94,15,111,87,73,8,39,3,54,129,13,52,27,71) haben jedoch Funktionsstörungen des Bluthirnschrankensystems[+] bei einigen Entmarkungskrankheiten und bei Polyneuroradiculitis wahrscheinlich gemacht, so daß die Herkunft vermehrten Liquorcholesterins auch aus dem Blut vorstellbar ist. Die Prüfung der Schrankendurchlässigkeit geschah z.T. mit Hilfe radioaktiv markierter Substanzen (73,52), TOURTELLOTTE,HAERER u.a.(54,129) verwandten die modifizierte WALTERsche Bromidmethode, mit der auch ROWLAND und RANDT (94) arbeiteten, SCHRADER und WEISE (98) benutzten Paraaminosalicylsäure (PAS) zur intravenösen Infusion, und schließlich wurden auch eiweiß- (27,71) und lipidchemische (118,121) Liquorbefunde zur Deutung herangezogen.

[+] Die Unterscheidung von Bluthirn-, Blutliquor- und Hirnliquorschranke wurde in letzter Zeit (87,13, 39,27) zugunsten dieses übergeordneten Begriffes aufgegeben, der den komplexen anatomischen und physiologischen Verhältnissen gerechter wird.

Obgleich auf diese Weise für die E.d. übereinstimmend eine abnorme Permeabilitätssteigerung der Bluthirnbarriere nachgewiesen wurde, ist unklar, in welchem Stadium der Erkrankung sie auftritt. Während SCHRADER und WEISE (98) eine Schrankenerniedrigung lediglich bei den akuten, vorwiegend zerebralen Formen feststellten, nicht aber bei chronischem Verlauf und spinalem Lokalisationstyp, ermittelten TOURTELLOTTE und Mitarb.(129) gerade bei derartigen Fällen die ausgeprägtesten Funktionsstörungen. Daß die Schrankendurchlässigkeit bei E.d. in den einzelnen Abschnitten des ZNS unterschiedlich (87) und nur in bestimmten Phasen des Krankheitsablaufs pathologisch erhöht ist (52), haben auch verschiedene andere Autoren betont.

Abnormale Eiweißkonzentrationen mit starker Dissoziation von lumbal und suboccipital entnommenen Liquorproben bei Polyneuroradiculitis hat MATIAR-VAHAR (71), unabhängig von formalgenetischen Vorgängen im erkrankten Nervensystem, ausschließlich durch Übertritt von Serumeiweißen in die Liquorräume erklärt :

"Bewirkt dagegen eine zentralnervöse Erkrankung eine Störung der Blut-Liquor-Schranke mit einer Permeabilitätserhöhung (z.B.Polyneuroradiculitis), so kommt es zu einem Übertritt der Serumproteine in den Liquorraum. Im spinalen Liquorraum ist die Grenzfläche zwischen den beiden flüssigen Medien Blut : Liquor lumbal am größten, so daß es bei einer gleichmäßigen ubiquitären Einwirkung der schädigenden Noxe auf die Schrankenfunktion zuerst am stärksten zum Übertritt der Serumproteine in die lumbale Terminalcyste kommt. Die hierbei eintretende occipito-lumbale Liquordissoziation kann stark ausgeprägt sein und das lumbale Gesamteiweiß das mehrfache des cisternalen Gesamteiweiß betragen.
Diese Liquorveränderungen sind rein passiv serogen entstanden und lassen sich in genetischer Hinsicht

mit dem pathomorphologischen Substrat im ZNS nicht korrelieren."

In dem gleichen Sinne wertete DELANK (27) den Anstieg grob molekularer Liquorproteine. ROWLAND und RANDT (94) bemerkten allerdings einen Rückgang des Liquoreiweißgehaltes bei 8 von 9 E.d.-Kranken während intravenöser ACTH-Infusion, obgleich dies weder von einer meßbaren Änderung der Schrankenpermeabilität noch von klinischen Remissionszeichen begleitet wurde.

Es wurde schon einleitend darauf hingewiesen (S.17), daß das Lipidspektrum des Liquors dem des Serums ähnlicher ist als dem von grauer und weißer Hirnsubstanz, weshalb vermutet wird, daß die Liquorlipide dem Blut entstammen. Daß dennoch Blut und Liquor unter physiologischen Bedingungen voneinander weitgehend unabhängige Systeme sind, zeigt sich darin, daß ungesättigte, langkettige Fettsäuren im Serum wesentlich höher konzentriert sind, während gesättigte Verbindungen im Liquor relativ stärker vertreten sind (118,121). Vergleicht man Normalliquor und -serum in Bezug auf ihren prozentualen Anteil des freien Cholesterins am Gesamtcholesterin (Tab.8 und 9 sowie Tab.10), so fällt auf, daß die Serumwerte insgesamt niedriger liegen. Wie Tab.30 demonstriert, nimmt die mittlere Differenz des Prozentgehaltes an freiem Liquorcholesterin gegenüber der Normalserumfraktion bei der E.d.-Gruppe wenig, bei der Polyneuritisgruppe aber erheblich ab. Dies entspricht den Angaben von TICHY und MICHALEC (118), die bei Poly-

	LIQUOR		
	Normal-Fälle	E.d.-Fälle	Polyneuritis-Fälle
SERUM			
Normal-Fälle	/Z/ 5,82	/Z/ 5,17	/Z/ 2,06

Tab.30 : Signifikanzvergleich der mittleren Abweichungen von Normal-, E.d.- und Polyneuritisliquor gegenüber Normalserum in Bezug auf den relativen freien Cholesteringehalt nach dem WHITE-Test.

neuritikern (jedoch nicht bei E.d.-Kranken) eine Vermehrung der Dienfettsäuren und einen Abfall der gesättigten Fettsäuren, mithin eine Angleichung an das Serummuster registrierten.

Wie es dem in der vorliegenden Arbeit aufgestellten statistischen Auswertungsprogramm entspricht, wurden die in Tab.30 zusammengestellten signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppengesamtheiten auch für die Einzelwerte geprüft. Dabei wurde einem von SCHRAPPE empfohlenen Verfahren gefolgt, das dieser auf der Suche nach lipidchemischen Indizien organischer Mitwirkung bei chronisch-endogenen Psychosen anwandte (102), und das den Individualvergleich der graphisch dargestellten Serum-Liquor-Differenzen für den relativen freien Cholesteringehalt erlaubt.

Wie aus Abb.3 und Abb.4 hervorgeht, weisen in der Polyneuritisgruppe die ausgeprägten und die weitgehend sanierten Krankheitsbilder ein den Normalfällen ähnliches Serum-Liquor-Verhältnis auf; die Remissionsphasen zeigen dagegen verminderte, z.T. negative Differenzen. Bei den E.d.-Kranken erfolgte eine Unter-

teilung in zwei Gruppen, die den in Tab.22 aufgeführten entsprechen. Sie lassen keine gesetzmäßige Beziehung zu bestimmten klinischen Stadien erkennen. Bei den Syringomyeliefällen entspricht die Serum-Liquor-Relation der Norm.
Beide Abbildungen demonstrieren, daß die prozentualen Serumwerte der Kranken nur wenig unterhalb des Mittelwertniveaus der Kontrollen liegen, die zugehörigen Liquorwerte aber einen wechselnden, z.T. erheblichen Abstand vom Mittelwertniveau der normalen Liquorwerte einnehmen. Die Annäherung von Serum- und Liquorwerten ist also nicht durch Erhöhung der Serumanteile, sondern durch Verminderung der relativen Liquorkonzentrationen bedingt, was kein grundsätzlich neuartiger Befund ist und vielmehr eine Dokumentation zu den bereits diskutierten Ergebnissen darstellt.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die eigenen Untersuchungsergebnisse ausschließlich durch die histochemischen Veränderungen im entmarkten Nervengewebe interpretiert werden könnten. Eine Angleichung des Liquorlipidspektrums an das Serumbild kann auch durch den Übertritt abgebauter Markscheidensubstanzen hervorgerufen werden. Für die Umproportionierung gesättigter und ungesättigter Liquorfettsäuren im Sinne des Serumfettsäuremusters bei einigen Entmarkungskrankheiten (118) sei an die fortschreitende Abnahme ungesättigter, langkettiger Verbindungen in demyelinisierten Hirngebieten (49,6) erinnert. Eine pathologische Serum-Liquor-"Assimilation" muß also

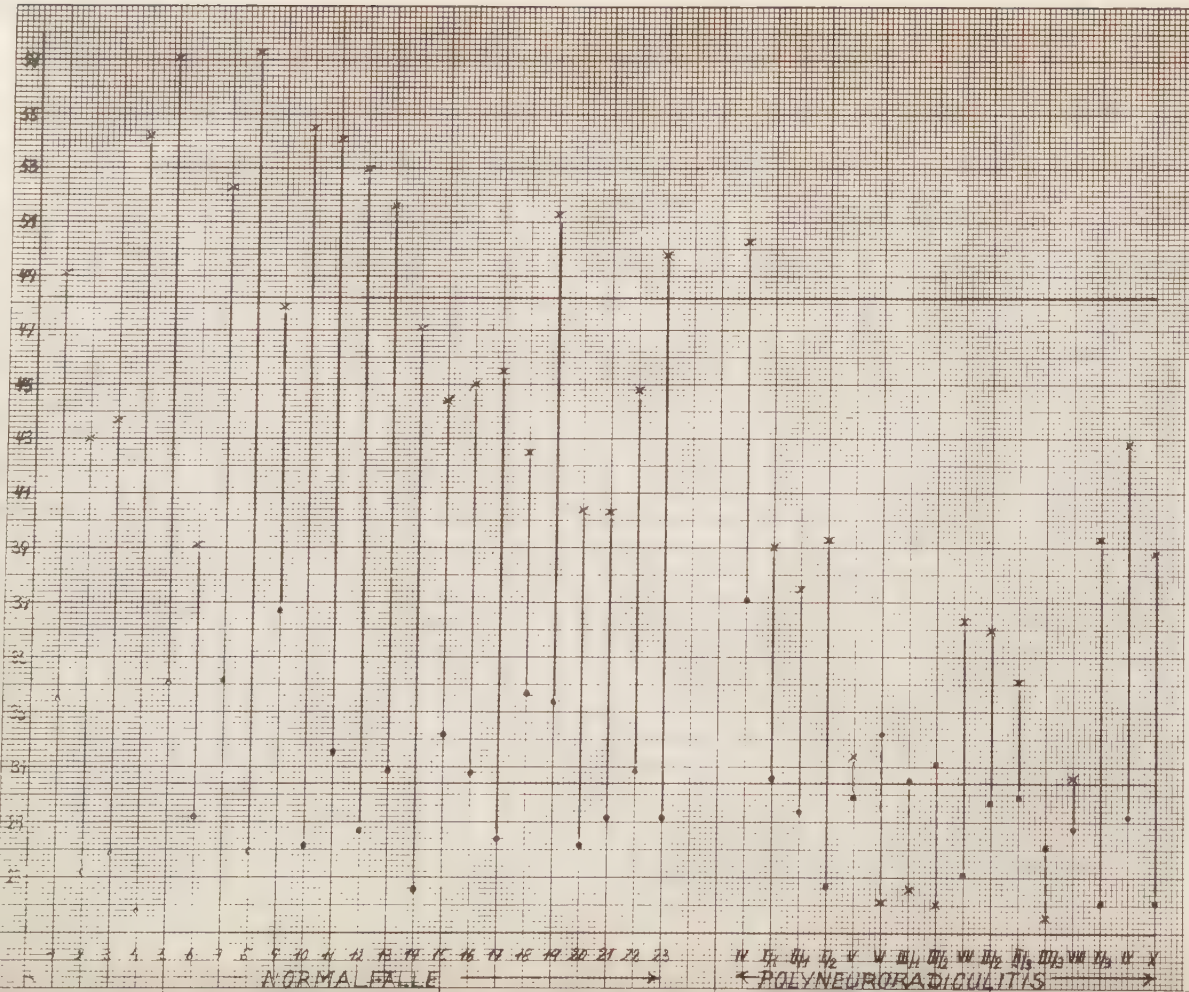

Abb.3 : Individualvergleich der Prozentgehalte von freiem Liquorcholesterin (x) und freiem Serumcholesterin (•) bei 23 Normal- und 16 Polyneuritisfällen. Bei den Polyneuritikern nimmt die klinische Ausprägung der Krankheit bei gleichzeitiger Normalisierung des Liquorbefundes (nach Tab.15) von links nach rechts ab. Wo die Liquorwerte die zugehörigen Serumwerte unterschreiten, ist dies durch gestrichelte Linien angegeben.
Zur Orientierung sind Liquor-(obere Horizontale) und Serum-(untere Horizontale) mittelwerte der Kontrollgruppe markiert.

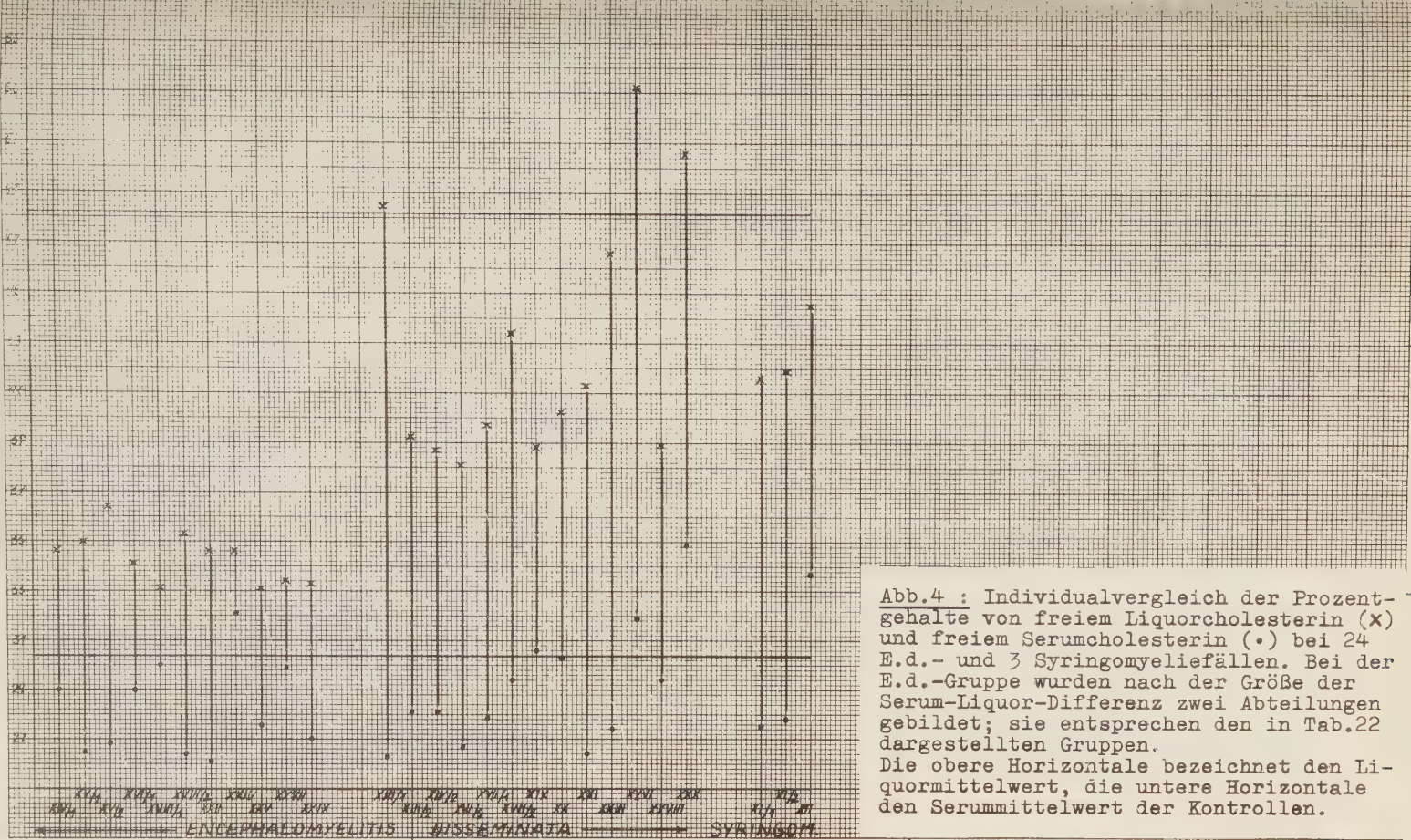

Abb.4 : Individualvergleich der Prozentgehalte von freiem Liquorcholesterin (x) und freiem Serumcholesterin (•) bei 24 E.d.- und 3 Syringomyeliefällen. Bei der E.d.-Gruppe wurden nach der Größe der Serum-Liquor-Differenz zwei Abteilungen gebildet; sie entsprechen den in Tab.22 dargestellten Gruppen.
Die obere Horizontale bezeichnet den Liquormittelwert, die untere Horizontale den Serummittelwert der Kontrollen.

Bestell-Nr. 1280

nicht notwendig Folge eines Lipidaustausches zwischen beiden Medien bei erhöhter Schrankendurchlässigkeit sein. Eine Schädigung der Hirnbarriere kann andererseits durch den parallelen Serum-Liquor-Vergleich auch nicht widerlegt werden, da bei dem starken Konzentrationsgefälle zwischen diesen Substraten (127) nicht anzunehmen ist, daß durch vermehrten Übertritt von Blutlipiden in den Liquor merkliche Veränderungen des Serumbildes hervorgerufen werden.

Die referierten Untersuchungsergebnisse haben die Erfahrung bestätigt, daß die Bestimmung einzelner Liquorlipidfraktionen, wie etwa die alleinige Erfassung des Gesamtcholesteringehaltes oder die isolierte Bewertung des prozentualen unveresterten Cholesterinanteils, kaum die Einsicht in pathogenetische Zusammenhänge bei Entmarkungskrankheiten fördern kann. Die, wie es scheint, bisher noch kaum genutzte Möglichkeit, bei einem Patienten durch wiederholte Liquorbefundkontrollen die mit der wechselnden klinischen Symptomatik korrelierte D y n a m i k der Liquorveränderungen zu erfassen, kann als aussichtsreicher Ansatzpunkt weiterführender Studien gelten. Jedenfalls berechtigen die bei den Polyneuritiskranken gemachten Beobachtungen in dieser Hinsicht zu einem vorsichtigen Optimismus. Bei genügend großer Anzahl derartiger Verlaufskontrollen bei einem Patienten können vielleicht auch für die E.d. regelhafte, stadienabhängige Besonderheiten

des Liquorlipidstoffwechsels erkannt werden. Bei der fortschreitenden Differenzierung der Fragestellung und der zu ihrer Bewältigung konzipierten methodischen Programme wird aber der Mahnung BAUERs (13) gedacht werden müssen, sich bei der Fülle meßbarer Daten nicht im Detail zu verlieren, sondern auch der Integration analytisch ermittelter Ergebnisse in übergeordnete, gesetzmäßige Zusammenhänge Beachtung zu schenken. Die sinnvolle Interpretation neurochemischer Untersuchungsergebnisse ist also ohne die Berücksichtigung pathologisch-anatomischer, histochemischer, neurophysiologischer und klinischer Befunde nicht vorstellbar.

C.) ZUSAMMENFASSUNG

Nach einleitender Übersicht über Aufgabenstellung und historische Entwicklung der Lipidchemie von Blutserum, Liquor cerebrospinalis und Nervengewebe bei Entmarkungskrankheiten werden die Ergebnisse eigener Untersuchungen referiert. Nach der photometrischen Methode von ZLATKIS,ZAK,BOYLE und DICKENMANN wurden verestertes und unverestertes Cholesterin 16mal bei Polyneuroradiculitis, 3mal bei Syringomyelobulbie und 24mal bei Encephalomyelitis disseminata simultan im Liquor und Serum bestimmt und mit 23 Normalfällen verglichen. Mit einem verteilungsfreien statistischen Verfahren wurden die Gruppengesamtheiten der Kranken, ohne Aufteilung nach klinischen Stadien, der gesunden Vergleichsgruppe gegenübergestellt.

Dabei zeigte von den Serumfraktionen nur der Prozentanteil des freien Cholesterins am Gesamtcholesterin in der E.d.-Gruppe eine signifikante (negative) Abweichung von den Kontrollen. Im Liquor waren bei den Polyneuritikern Gesamtcholesterin, Estercholesterin und der relative freie Anteil hochsignifikant, der absolute freie Cholesteringehalt signifikant erhöht, während bei der E.d.-Gruppe lediglich die Esterfraktion und der prozentuale Anteil der unveresterten Komponente signifikante (positive), bzw. hochsignifikante (negative) Normabweichungen aufwiesen. Beim Einzelwertvergleich mit entsprechenden definierten Normbereichen, die durch den doppelten Abstand der mittleren Streuung nach beiden Seiten vom Mittelwert der jeweiligen Kontrollfraktion festgesetzt worden waren, wiesen etwa die Hälfte der E.d.-Fälle nur für den Relativanteil des unveresterten Liquorcholesterins abnorm niedrige Werte auf, ohne daß Beziehungen zum klinischen Ausprägungsbild der Krankheit nachweisbar waren. Dagegen konnten derartige Zusammenhänge für die Polyneuritispatienten überzeugend belegt werden : Eine erhebliche, proportionierte Vermehrung von verestertem und unverestertem Liquorcholesterin fand sich bei den schwer Erkrankten. Während mit fortschreitender klinischer Remission freies Cholesterin rasch zu normalen Größenordnungen zurückkehrte, war eine signifikant erhöhte Esterkonzentration noch bei Krankheitsbildern mit geringfügiger klinischer Restaktivität

nachweisbar. Die Relation von veresterter und unveresterter Komponente entsprach bei den ausgeprägten Fällen der Norm und war nur in Rückbildungsstadien bei bereits normalisiertem freien Cholesteringehalt und noch bestehender Estererhöhung signifikant vermindert. Die kontinuierliche Sanierung von Liquorbefund und klinischem Befund wurde besonders bei 3 Polyneuritiskranken veranschaulicht, bei denen dreifache Verlaufskontrollen durchgeführt werden konnten.

Das Liquorspektrum der Syringomyeliefälle, mit signifikantem proportionierten Anstieg seiner Cholesterinfraktionen, unterschied sich von dem bei ausgeprägtem Polyneuritischen Syndrom durch fehlende Eiweißerhöhung, die allerdings auch bei den schwerkranken Polyneuritikern nicht regelmäßig beobachtet wurde und keine gesetzmäßige Beziehung zu den Cholesterinwerten erkennen ließ.

Für jede Krankengruppe wurden versuchsweise die Liquorcholesterinwerte auf die zugehörigen Serumwerte sowie auf die entsprechenden Liquoreiweißkonzentrationen bezogen.

Es wird die Herkunft pathologisch vermehrten Liquorcholesterins aus zerstörter Markscheidensubstanz und aus dem Blut bei krankhaft gesteigerter Schrankendurchlässigkeit diskutiert. Die Befunde werden durch 30 Tabellen und 4 Abbildungen erläutert.

A N H A N G

Polyneuroradiculitis

Liquorbefund und klinisches Bild bei dreimaliger Verlaufskontrolle

Pat.I, 52J., männl. (Kr.Nr.1446/66)

	Liquorbefund	Klin. Bild am Tage d. Liquorentnahme
Pat.I/1 (1.IX.)	Glob.: 60mg% Alb.: 84mg% G.E.: 144mg% E.Q.: 0,71 Zellen: 840/3 Mastix: +++	Ausgeprägtes, seit etwa 6 Mon. bestehendes Krankheitsbild mit muskelkaterartigen Schmerzen, Parästhesien u. leichter Hypästhesie in gürtelförmiger Ausbreitung bei Th10, seit einigen Tagen zudem Taubheitsgefühl i.d. Fingerspitzen beider Hände; Areflexie d. Arme u. Beine bei schwach auslösbaren BHR, leichte Stand- u. Gangunsicherheit sowie Blasen- u. Mastdarmschwäche;
Pat.I/2 (29.IX.)	Glob.: 19mg% Alb.: 39mg% G.E.: 58mg% E.Q.: 0,49 Zellen: 92/3 Mastix: ++	Noch ausgeprägtes Krankheitsbild mit langsam einsetzender Rückbildung; die bandförmig begrenzten Sensibilitätsstörungen haben sich nach kranial bis unter den Rippenbogen ausgedehnt, sind aber schwächer geworden; die Eigenreflexe kommen wieder; geringgradige beidseitige Iliopsoasparese;
Pat.I/3 (21.X.)	Glob.: 9mg% Alb.: 26mg% G.E.: 35mg% E.Q.: 0,35 Zellen: 41/3 Mastix: 0	Weitgehende Remission aller Symptome; nach Rückgang der Sensibilitätsstörungen u. der Reflexanomalien besteht noch eine leichte paretische Schwäche der Beine;

Pat.II, 65J., männl. (Kr.Nr.1347/65)

	Liquorbefund	Klin. Bild am Tage d. Liquorentnahme
Pat.II/1 (1.XI.)	Glob.: 43mg% Alb.: 84mg% G.E.: 127mg% E.Q.: 0,51 Zellen: 122/3 Mastix: +++	Vor 4 Wo. aufgetretenes, jetzt voll entwickeltes Krankheitsbild mit schlaffer Paraparese der Beine, sowie Parästhesien, Hypästhesie, Hypalgesie u. vermindertem Vibrationsempfinden; die Symptomatik ist am re. Bein ausgeprägter als li.; Nykturie u. Obstipation; es besteht außerdem eine rechtsseitige Konvergenzschwäche;

Pat.II/2	Glob.:	16mg%	Einsetzende Rückbildung mit Besserung
	Alb.:	41mg%	d. Paraparese; Sensibilitätsstörungen
(12.XI.)	G.E.:	57mg%	sind nicht mehr nachweisbar;
	E.Q.:	0,39	
	Zellen:	81/3	
	Mastix:	++	
Pat.II/3	Glob.:	14mg%	Weitere langsame Remission d. Symp-
	Alb.:	36mg%	tome; die Eigenreflexe a.d. Beinen
(29.XI.)	G.E.:	50mg%	werden nach u. nach wieder auslösbar;
	E.Q.:	0,39	die Paraparese d. Beine hat sich wei-
	Zellen:	41/3	ter gebessert, ist aber noch deutlich
	Mastix:	+	nachzuweisen;

Pat.III, 19J., männl. (Kr.Nr.382/66)

	Liquorbefund		Klin. Bild am Tage d. Liquorentnahme
Pat.III/1	Glob.:	19mg%	Vor 9 Wo. akut aufgetretenes, jetzt
	Alb.:	58mg%	noch ausgeprägtes Krankheitsbild mit
(15.II.)	G.E.:	77mg%	beidseitiger peripherer Facialispare-
	E.Q.:	0,33	se, rechtsbetonten Störungen d. Ober-
	Zellen:	6/3	flächensensibilität an Armen u. Bei-
	Mastix:	+	nen, leichtem Meningismus, fast voll-
			ständiger Areflexie beider Arme u.
			Beine bei lebhaften BHR, angedeuteter
			Paraparese d. Beine, Koordinations-
			störungen u. verstärkter Schweißsekre-
			tion;
Pat.III/2	Glob.:	13mg%	Fortschreitende Rückbildung d. Symp-
	Alb.:	45mg%	tome; langsame Wiederkehr d. Eigen-
(1.III.)	G.E.:	58mg%	reflexe a.d. Beinen; noch Areflexie
	E.Q.:	0,29	beider Arme;
	Zellen:	7/3	
	Mastix:	+++	
Pat.III/3	Glob.:	12mg%	Klinisch völlig symptomfreies, aus-
	Alb.:	41mg%	geheiltes Krankheitsbild;
(23.III.)	G.E.:	53mg%	
	E.Q.:	0,29	
	Zellen:	6/3	
	Mastix:	++	

Liquorbefund und klinisches Bild
bei einmaliger Stichprobe

Pat.IV, 26J., weibl. (Kr.Nr.1486/65)

Liquorbefund		Klin. Bild am Tage d. Liquorentnahme
Glob.:	10mg%	Polyneuroradiculomeningomyelitis bei
Alb.:	25mg%	exacerbiertem Erythematodes viscera-
G.E.:	35mg%	lis; klinisch schweres Bild mit ein-
E.Q.:	0,40	zelnen diskreten Hirnnervensymptomen,
Zellen:	21/3	Meningismus, ausgebreiteten Störungen
Mastix:	0	d. Oberflächen- u. Tiefensensibilität

mit sensiblem Querschnitt für alle Qualitäten ab D5, abgeschwächten, bzw. erloschenen Muskeleigenreflexen bei fehlenden BHR, schlaffen Paresen, vor allem d. Beine mit Muskelschwund u. Blasen-Mastdarm-Lähmung bei stark reduziertem Allgemeinbefinden; die Symptome sind a.d. unteren Körperhälfte besonders schwer ausgeprägt;

Pat.V, 51J., männl. (Kr.Nr.346/66)

Liquorbefund		Klin. Bild am Tage d. Liquorentnahme
Glob.:	11mg%	Seit 3 Wo. bestehendes, jetzt ausgeprägtes Krankheitsbild mit schlaffer Paraparese d. Beine, Störung d. Tiefensensibilität, weitgehend erloschenen Eigenreflexen u. paretisch bedingten Koordinationsstörungen; die Symptomatik ist auf die Beine beschränkt u. bevorzugt die linke Seite;
Alb.:	28mg%	
G.E.:	39mg%	
E.Q.:	0,39	
Zellen:	4/3	
Mastix:	++	

Pat.VI, 55J., männl. (Kr.Nr.1404/65)

Liquorbefund		Klin. Bild am Tage d. Liquorentnahme
Glob.:	7mg%	Seit 2 Wo. fortschreitendes, jetzt ausgeprägtes Krankheitsbild mit distal betonten Sensibilitätsstörungen beider Beine für alle Qualitäten u. fraglich gestörter Mastdarmfunktion bei sensiblem Querschnitt ab L1; der Reflexstatus deutet auf eine leichte spinale Beteiligung;
Alb.:	28mg%	
G.E.:	35mg%	
E.Q.:	0,25	
Zellen:	6/3	
Mastix:	+	

Pat.VII, 64J., männl. (Kr.Nr.806/66)

Liquorbefund		Klin. Bild am Tage d. Liquorentnahme
Glob.:	10mg%	Vor 7 Wo. akut aufgetretenes Krankheitsbild, das vor etwa 4 Wo. seinen Höhepunkt erreichte u. jetzt einsetzende Rückbildungstendenz erkennen läßt; abgeschwächtes Vibrationsempfinden u. schlaffe Paraparalyse d. Beine, Blasen-Mastdarmschwäche sowie Potenzstörungen zeigen beginnende Besserung; die in allen Etagen erloschenen BHR sind wieder schwach auslösbar;
Alb.:	37mg%	
G.E.:	47mg%	
E.Q.:	0,27	
Zellen:	35/3	
Mastix:	0	

Pat.VIII, 38J., männl. (Kr.Nr.1044/66)

Liquorbefund		Klin. Bild am Tage d. Liquorentnahme
Glob.:	8mg%	Weitgehende Rückbildung eines vor 5 Wo. akut entwickelten und vor etwa 2 Wo. voll ausgeprägten Krankheitsbildes; von einem sensiblen Querschnittssyndrom (Th11) mit Blasen-Mastdarmschwäche sowie positiven unteren Pyramidenbahnzeichen u. Mißempfindungen i.d. Fingern bestehen nur noch leichte residuale Sensibilitätsstörungen a.d. Beinen u. Parästhesien a.d. Händen; Reflexanomalien u. Blasen-Mastdarmsymptome sind vollständig zurückgegangen;
Alb.:	28mg%	
G.E.:	36mg%	
E.Q.:	0,29	
Zellen:	6/3	
Mastix:	0	

Pat.IX, 35J., männl. (Kr.Nr.436/66)

Liquorbefund		Klin. Bild am Tage d. Liquorentnahme
Glob.:	8mg%	Vor 10 Wo. begonnener Krankheitsprozeß (Höhepunkt vor etwa 4 Wo.) mit jetzt weitgehend rückgebildeter Symptomatik; Taubheitsgefühl i. Armen u. Beinen, sowie Schwere- u. Schwächeempfindung i.d. Beinen sind nicht mehr nachzuweisen; die erloschenen Eigenreflexe kommen wieder;
Alb.:	21mg%	
G.E.:	29mg%	
E.Q.:	0,38	
Zellen:	4/3	
Mastix:	0	

Pat.X, 45J., männl. (Kr.Nr.1016/66)

Liquorbefund		Klin. Bild am Tage d. Liquorentnahme
Glob.:	8mg%	Polyneuroradiculitis bei Diabetes mellitus; die seit 13 Jahren bekannte, ausgesprochen chronisch verlaufene Krankheit wird i.d. letzten Jahren weitgehend unverändert von distal betonten Störungen d. Oberflächen- u. Tiefensensibilität für alle Qualitäten an beiden Armen u. Beinen sowie durch schwere Koordinationsstörungen bei Schädigung d. Hinterstrangbahnen beherrscht; es fällt außerdem ein beidseitiger horizontaler Blickrichtungsnystagmus auf; der Krankheitsvorgang ist offenbar zur Ruhe gekommen; das vorliegende klinische Bild scheint einem residualen Defektsyndrom zu entsprechen;
Alb.:	22mg%	
G.E.:	30mg%	
E.Q.:	0,36	
Zellen:	1/3	
Mastix:	0	

Syringomyelobulbie

Liquorbefund und klinisches Bild
bei zweimaliger Verlaufskontrolle

Pat.XI, 51J., männl. (Kr.Nr.1390/65)

	Liquorbefund		Klin. Bild am Tage d. Liquorentnahme
Pat.XI/1	Glob.:	6mg%	Seit 20 Jahren verstärkt Riß- u. Schwielenbildung a.d. Händen, seit 5 Jahren zunehmend neurologische Symptome; chronisch-progredienter Verlauf mit einzelnen Hirnnervenausfällen, ausgebreiteten Störungen der Oberflächen- u. Tiefensensibilität, schlaffer Parese des linken Unterarmes mit fast vollständigem Sensibilitätsverlust für alle Qualitäten u. ausgeprägten trophischen Störungen, linksbetonter Paraspastik d. Beine mit spastisch-ataktischem Gangbild, angedeuteter Hinterstrang-Ataxie sowie psychopathologischen Zeichen hirnorganischen Abbaus;
	Alb.:	18mg%	
(9.XI.)	G.E.:	24mg%	
	E.Q.:	0,33	
	Zellen:	1/3	
	Mastix:	0	
Pat.XI/2	Glob.:	6mg%	
	Alb.:	19mg%	
(10.XI.)	G.E.:	25mg%	
	E.Q.:	0,32	
	Zellen:	1/3	
	Mastix:	0	

Liquorbefund und klinisches Bild
bei einmaliger Stichprobe

Pat.XII, 67J., weibl. (Kr.Nr.275/66)

Liquorbefund		Klin. Bild am Tage d. Liquorentnahme
Glob.:	10mg%	Seit 33 Jahren bestehendes ausgesprochen chronisches Krankheitsbild mit durchgehend rechtsbetonter Symptomatik: Hirnnervenausfällen, offenbar dissoziierten Sensibilitätsstörungen, schlaffer Paraparese der Arme, Koordinationsstörungen u. ausgeprägten trophischen Störungen der oberen Extremitäten; die Arme sind stärker betroffen als die Beine; eine rechtsseitige Gesichtshemihypästhesie ist peripher betont u. folgt den SÖLDERschen Linien (Nukleäre Parese);
Alb.:	24mg%	
G.E.:	34mg%	
E.Q.:	0,42	
Zellen:	2/3	
Mastix:	+	

Encephalomyelitis disseminata

Liquorbefund und klinisches Bild
bei zweimaliger Verlaufskontrolle

Pat.XIII, 37J., männl. (Kr.Nr.396/66)

	Liquorbefund		Klin. Bild am Tage d. Liquorentnahme
Pat.XIII/1	Glob.:	12mg%	Seit 7 Jahren rezidivierender Krankheitsverlauf; jetzt erneuter frischer Schub mit Spontannystagmus u. allseitig horizontalem Blickrichtungsnystagmus, besonders nach li. (Hirnstammschädigung), zeitweisen Parästhesien am li. Unterschenkel u. Fuß, einzelnen rechtsbetonten Pyramidenbahnzeichen, Schwindel u. Gangunsicherheit; in letzter Zeit Potenzstörungen;
(13.XI.)	Alb.:	19mg%	
	G.E.:	31mg%	
	E.Q.:	0,63	
	Zellen:	69/3	
	Mastix:	++	
Pat.XIII/2	Glob.:	12mg%	Nach Verschlechterung des Bildes mit Zunahme der Pyramidenbahnzeichen u. erheblicher spinaler Ataxie, 4 Wo. nach der letzten Kontrolle, jetzt Rückbildung des Schubes bis auf einen diskreten Nystagmus u. einzelne Reflexanomalien;
(29.III.)	Alb.:	27mg%	
	G.E.:	39mg%	
	E.Q.:	0,44	
	Zellen:	20/3	
	Mastix:	+++	

Pat.XIV, 47J., weibl. (Kr.Nr.292/66)

	Liquorbefund		Klin. Bild am Tage d. Liquorentnahme
Pat.XIV/1	Glob.:	10mg%	Erste Krankheitszeichen vor 18 Jahren, danach wiederholte Exacerbationen mit alternierender Opticusbeteiligung; jetzt bereits wieder leicht gebesserter Schub mit Parästhesien i. li. Unterarm u. rechtsseitig gesteigerten Eigenreflexen der Arme u. Beine bei linksseitig erloschenen BHR; ein schweres rechtsseitiges Rezidiv einer retrobulbären Opticusneuritis ist bis auf eine residuale Störung des Farbsehens zurückgegangen;
(21.III.)	Alb.:	22mg%	
	G.E.:	32mg%	
	E.Q.:	0,41	
	Zellen:	19/3	
	Mastix:	+++	
Pat.XIV/2	Glob.:	8mg%	Nach kurzfristiger Besserung erneute Exacerbation der retrobulbären Neuritis nervi optici mit beginnender rechtsseitiger Opticusatrophie; das schubweise verlaufene Krankheitsbild bietet eine seit Jahren stereotype Symptomatik, die durch eine schwere, zuerst linksseitige, dann rezidivierend rechtsseitige Opticusneuritis, konstante Reflexanomalien u. zeitweise Parästhesien der Arme gekennzeichnet ist;
(5.V.)	Alb.:	15mg%	
	G.E.:	23mg%	
	E.Q.:	0,53	
	Zellen:	4/3	
	Mastix:	++	

Pat.XV, 46J., weibl. (Kr.Nr.480/66)

	Liquorbefund		Klin. Bild am Tage d. Liquorentnahme
Pat.XV/1	Glob.:	9mg%	Erste Symptome vor 10 Jahren, danach schubweiser Verlauf; jetzt offenbar chronifizierte, schleichende Symptomatik mit bds. chronischer Uveitis, rechtsbetonter Externusschwäche, grobschlägigem Endstellnystagmus beim Blick nach re., diskreten Reflexanomalien, angedeuteten zerebellaren Symptomen u. hirnorganischer Wesensänderung; die Symptomatik ist nicht sehr markant; die Augensymptome stehen im Vordergrund;
	Alb.:	18mg%	
(15.IV.)	G.E.:	27mg%	
	E.Q.:	0,50	
	Zellen:	5/3	
	Mastix:	+++	
Pat.XV/2	Glob.:	8mg%	Nur geringfügig gebesserter Befund;
	Alb.:	21mg%	
(16.V.)	G.E.:	29mg%	
	E.Q.:	0,38	
	Zellen:	4/3	
	Mastix:	++	

Pat.XVI, 44J., männl. (Kr.Nr.646/66)

	Liquorbefund		Klin. Bild am Tage d. Liquorentnahme
Pat.XVI/1	Glob.:	8mg%	Seit 11 Jahren rezidivierender Verlauf mit vielseitiger Symptomatik; jetzt chronifiziertes Bild mit geringgradigem Spontannystagmus u. Endstellnystagmus nach li., rechtsbetonten Störungen der Oberflächen- u. Tiefensensibilität, spastischer Parese des re. Beines mit meßbarer Muskelatrophie, Koordinationsstörungen der Arme u. spastischer Gangstörung; die Symptomatik ist insgesamt rechtsbetont;
	Alb.:	20mg%	
(22.III.)	G.E.:	28mg%	
	E.Q.:	0,40	
	Zellen:	15/3	
	Mastix:	+++	
Pat.XVI/2	Glob.:	9mg%	Quantitative Besserung des klinischen Bildes; die sich langsam rückbildenden Symptome sind nur noch angedeutet nachweisbar;
	Alb.:	21mg%	
(15.IV.)	G.E.:	30mg%	
	E.Q.:	0,43	
	Zellen:	6/3	
	Mastix:	++	

Pat.XVII, 24J., weibl. (Kr.Nr.157/66)

	Liquorbefund		Klin. Bild am Tage d. Liquorentnahme
Pat.XVII/1	Glob.:	6mg%	Bereits quantitativ gebesserte, chronifizierte Symptomatik eines vor 8 Mo. aufgetretenen erstmaligen Schubes mit retrobulbärer Opticusneuritis, rechtsbetonten Störungen von V,VII u. VIII, Störungen des Vibrationsempfindens beider Beine, Reflexanomalien bei beinbetonter Tetraspastik u. spastisch-ataktischen Koordinationsstörungen, besonders der Beine; die Symptomatik konzentriert sich auf die Hirnnervenausfälle u. die rechtsbetonte spastische Parese der Beine;
	Alb.:	14mg%	
(15.XII.)	G.E.:	20mg%	
	E.Q.:	0,43	
	Zellen:	4/3	
	Mastix:	+	
Pat.XVII/2	Glob.:	8mg%	Nach weiterer kurzfristiger Besserung erneut Verschlechterung mit Kreuzschmerzen, erheblichen Gangstörungen u. Sehbehinderung; weitgehend unveränderte Symptomkombination bei chronisch-progredientem Verlaufstyp;
	Alb.:	18mg%	
(9.II.)	G.E.:	26mg%	
	E.Q.:	0,45	
	Zellen:	4/3	
	Mastix:	++	

Pat.XVIII, 34J., männl. (Kr.Nr.558/66)

	Liquorbefund		Klin. Bild am Tage d. Liquorentnahme
Pat.XVIII/1	Glob.:	5mg%	Seit 3 Jahren gelegentlich leichte Beschwerden; vor 4 Wo. akuter Schub, dessen Höhepunkt bereits überschritten ist; nach Rückbildung von Blickparesen u. Armsymptomen konzentriert sich die Symptomatik jetzt auf einen doppelseitigen Blickrichtungsnystagmus, Störungen der Oberflächen- u. Tiefensensibilität beider Beine, vor allem re., eine spastische Parese des re. Beines, diskrete Koordinationsstörungen der Beine mit Schwankschwindel u. erheblichen vegetativen Symptomen;
	Alb.:	22mg%	
(18.II.)	G.E.:	27mg%	
	E.Q.:	0,23	
	Zellen:	21/3	
	Mastix:	(+)	
Pat.XVIII/2	Glob.:	7mg%	Nach fast vollständiger Rückbildung der akuten Phase bis auf diskrete Restzeichen, vor 4 Wo. erneute Exacerbation mit weitgehend gleichartiger Symptomatik wie beim vorherigen Befund; eine beidseitige linksbetonte Hörstörung ist hinzugetreten; die vegetative Labilität u. das Allgemeinbefinden sind dagegen quantitativ gebessert;
	Alb.:	24mg%	
(6.V.)	G.E.:	31mg%	
	E.Q.:	0,29	
	Zellen:	8/3	
	Mastix:	+	

Liquorbefund und klinisches Bild
bei einmaliger Stichprobe

Pat.XIX, 28J., weibl. (Kr.Nr.225/67)

Liquorbefund		Klin. Bild am Tage d. Liquorentnahme
Glob.:	10mg%	Erste Symptome vor 1 Jahr, seitdem chronisch-intermittierender Verlauf mit kurzfristigen Restitutionsphasen; jetzt seit 5 Mo. ausgeprägtes Bild mit Sensibilitätsstörungen der Arme u. beider Unterschenkel, spastischer Paraparese der Beine mit erheblichen Koordinations- u. Gangstörungen sowie Blasenbeteiligung;
Alb.:	35mg%	
G.E.:	45mg%	
E.Q.:	0,29	
Zellen:	34/3	
Mastix:	+++	

Pat.XX, 56J., männl. (Kr.Nr.979/66)

Liquorbefund		Klin. Bild am Tage d. Liquorentnahme
Glob.:	12mg%	Seit 9 Jahren immer wieder Kreuzschmerzen, Drehschwindel u. Stand- u. Gangunsicherheit; vor 2 Wo. akut entwickeltes Krankheitsbild mit retrobulbärer Neuritis nervi optici re., rechtsseitiger Facialisschwäche, spastischer Tonussteigerung des re. Beines u. zerebellarer Symptomatik;
Alb.:	17mg%	
G.E.:	29mg%	
E.Q.:	0,70	
Zellen:	3/3	
Mastix:	+++	

Pat.XXI, 32J., weibl. (Kr.Nr.134/66)

Liquorbefund		Klin. Bild am Tage d. Liquorentnahme
Glob.:	8mg%	Vor 7 Jahren erstmals Doppelbilder, danach chronisch-progredienter Verlauf mit wechselnder Symptomatik, darunter ungewöhnlichen aphasischen Anfällen; jetzt chronifiziertes Bild mit Defektzuständen nach Hirnnervenschädigung, spastischer Tonussteigerung der Extremitätenmuskulatur, Intentionstremor, allgemeiner Adynamie u. vegetativer Dysregulation; der psychische Befund entspricht einem hirnorganisch-psychogenen Mischbild;
Alb.:	13mg%	
G.E.:	21mg%	
E.Q.:	0,62	
Zellen:	8/3	
Mastix:	++	

Pat.XXII, 32J., weibl. (Kr.Nr.1303/66)

Liquorbefund		Klin. Bild am Tage d. Liquorentnahme
Glob.:	13mg%	Seit 5 Jahren zunehmend Sehverschlechterung re., dann auch rezidivierend vielseitige andere neurologische Ausfälle; seit 5 Mo. erneute Exacerbation mit residualer beidseitiger rechtsbetonter Opticusatrophie nach mehrfachen neuritischen Schüben, horizontalem u. vertikalem Blickrichtungsnystagmus (Hirnstammläsion), positiven Pyramidenbahnzeichen, erheblichen zerebellaren Symptomen u. Stimmungslabilität bei ängstlich-depressiver Grundhaltung;
Alb.:	16mg%	
G.E.:	29mg%	
E.Q.:	0,81	
Zellen:	37/3	
Mastix:	+++	

Pat.XXIII, 44J., weibl. (Kr.Nr.342/66)

Liquorbefund		Klin. Bild am Tage d. Liquorentnahme
Glob.:	8mg%	Vor 6 Jahren erstmalig beidseitige Visusminderung, später auch gelegentlich Kribbeln in Händen u. Füßen; vor 3 Wo. rezidivierender Schub mit vestibulären Symptomen, gesteigerten Eigenreflexen der Arme u. Beine bei fehlenden BHR u. linksbetonter zerebellarer Symptomatik; Funktionsstörungen von II,III,IV u. VI sowie Parästhesien fehlen diesmal völlig;
Alb.:	17mg%	
G.E.:	25mg%	
E.Q.:	0,47	
Zellen:	5/3	
Mastix:	+++	

Pat.XXIV, 56J., weibl. (Kr.Nr.175/66)

Liquorbefund		Klin. Bild am Tage d. Liquorentnahme
Glob.:	10mg%	Erste Krankheitserscheinungen vor 2 Jahren; vor 7 Wo. beginnende Entwicklung eines uncharakteristischen klinischen Mischbildes bei gleichzeitig bestehendem rechtsbetonten Ischiassyndrom mit diskreten Hirnnervensymptomen, Störungen d. Oberflächen- u. Tiefensensibilität beider Beine, gesteigerten Eigenreflexen der Arme, abgeschwächten (li.) bzw. erloschenen (re.) ASR, mäßigen zerebellaren Symptomen, beidseitiger Atrophie der Wadenmuskeln u. psychopathologischen Abbauerscheinungen; jetzt fortschreitende Rückbildung des Schubes mit Remission der Sensibilitätsstörungen bei noch nachweisbarer Kleinhirnataxie; Areflexie beider Beine;
Alb.:	26mg%	
G.E.:	36mg%	
E.Q.:	0,38	
Zellen:	15/3	
Mastix:	+	

Pat.XXV, 36J., männl. (Kr.Nr.453/67)

Liquorbefund		Klin. Bild am Tage d. Liquorentnahme
Glob.:	10mg%	Vor 4 Jahren erstmalig Doppelbilder; vor 4 Wo. akut aufgetretenes Rezidiv, das jetzt einsetzende Rückbildung zeigt: bei nur flüchtig nachweisbaren Augenmuskelparesen noch leichte supranukleäre Facialislähmung re. u. ausgeprägte Vestibularsymptome bei Hirnstammherd; linksseitige Sensibilitätsstörungen an Arm u. Bein sowie Miktionsbeschwerden sind zurückgegangen; eine rechtsbetonte spastische Tetraplegie u. zerebellare Symptome bestehen weiterhin;
Alb.:	24mg%	
G.E.:	34mg%	
E.Q.:	0,42	
Zellen:	3/3	
Mastix:	+	

Pat.XXVI, 27J., weibl. (Kr.Nr.218/66)

Liquorbefund		Klin. Bild am Tage d. Liquorentnahme
Glob.:	6mg%	Weitgehende Rückbildung eines vor 4 Wo. erstmals akut aufgetretenen Krankheitsbildes, bei dem Schwindel, Gangunsicherheit u. Sprachstörungen neben angedeuteten Hirnnervenzeichen (II,III,VIII) u. psychopathologischen Symptomen einer hirnorganischen Erkrankung im Vordergrund standen; jetzt keinerlei zerebellare Erscheinungen mehr nachweisbar;
Alb.:	21mg%	
G.E.:	27mg%	
E.Q.:	0,29	
Zellen:	23/3	
Mastix:	+	

Pat.XXVII, 32J., weibl. (Kr.Nr.380/66)

Liquorbefund		Klin. Bild am Tage d. Liquorentnahme
Glob.:	6mg%	Einsetzende Rückbildung eines vor 6 Wo. akut entwickelten ersten Schubes; Sensibilitätsstörungen u. Hyperreflexie der Beine sind vollständig verschwunden; erloschene BHR sind wieder auslösbar; Strabismus convergens u. latenter Nystagmus bestehen weiterhin;
Alb.:	18mg%	
G.E.:	24mg%	
E.Q.:	0,33	
Zellen:	14/3	
Mastix:	0	

Pat.XXVIII, 44J., weibl. (Kr.Nr.256/67)

Liquorbefund		Klin. Bild am Tage d. Liquorentnahme
Glob.:	11mg%	Seit 4 Mo. ausgeprägte chronifizierte Symptomatik mit Spontannystagmus nach li., Schmerzen u. Schwäche im li. Arm, rechtsbetonter Schwäche auch i.d. Beinen, linksbetonten Muskeleigenreflexen u. i.d. unteren Etagen abge-
Alb.:	20mg%	
G.E.:	31mg%	
E.Q.:	0,55	
Zellen:	18/3	
Mastix:	++	

schwächten BHR sowie schweren Gangstörungen u. psychopathologischen Zeichen hirnorganischer Leistungsminderung; die Symptomatik wird durch ein seit Jahren bekanntes Lumbal- u. Cervicalsyndrom mitbestimmt;

Pat.XXIX, 27J., weibl. (Kr.Nr.1292/65)

Liquorbefund		Klin. Bild am Tage d. Liquorentnahme
Glob.:	5mg%	Seit 3 Jahren einzelne leichte Schübe; vor 10 Wo. erneut akut einsetzendes Rezidiv; von einzelnen Hirnnervenausfällen (III,VIII), Sensibilitätsstörungen u. Pyramidenbahnzeichen der Beine bei fehlenden BHR, sowie ausgeprägten Kleinhirnsymptomen u. schwerer hirnorganischer Wesensänderung sind nach weitgehender Rückbildung des floriden Stadiums nur noch zerebellare Koordinationsstörungen (außer Sprache) u. psychopathologische Symptome erhalten;
Alb.:	13mg%	
G.E.:	18mg%	
E.Q.:	0,38	
Zellen:	7/3	
Mastix:	0	

Pat.XXX, 29J., weibl. (Kr.Nr.604/66)

Liquorbefund		Klin. Bild am Tage d. Liquorentnahme
Glob.:	4mg%	Seit 5 Mo. allgemeine Unlust, Merkschwäche u. Verlangsamung, bald darauf einsetzende neurologische Störungen, die jetzt noch keine merkliche Remissionstendenz zeigen: eine leichte linksbetonte spastische Tetraparese, zerebellare Gangstörungen mit Intentionstremor u. schwerfällig-verwaschener Sprache sowie starke psychomotorische Verlangsamung u. Konzentrationsschwäche beherrschen das Bild; flüchtige initiale Hirnnervensymptome sind nicht mehr faßbar;
Alb.:	11mg%	
G.E.:	15mg%	
E.Q.:	0,36	
Zellen:	4/3	
Mastix:	0	

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1) ADAMS,C.W.M.u.DAVISON,A.N.: The Form in which Cholesterol occurs in the adult CNS. J.Neurochem.(Oxford) 5,293,1960.

2) AIDAR,O.: Primäre Entmarkungen im zentralen Nervensystem. Arqu.Neuro-Psiquiatr.10,47,1952. Portugiesisch, mit engl.Zus.fass.

3) AIRD,R.B.: Significance of the Blood-Brain Barrier in neurological Disorders of toxic and metabolic Origin. Rev.Neuro-Psiquiat.27,248,1964.

4) ALBERS,W.u.LOWRY,O.H.: Fluorometric Determination of 0,1-10 Micrograms of Cholesterol. Anal.Chem. 27,1829,1955.

5) Mc.ALPINE,D.,LUMSDEN,Ch.E.u.ACHESON,E.D.: Multiple Sclerosis.A Reappraisal. Edinburgh & London, E.&S.Livingstone,VIII.415 S.,1965.

6) AMADUCCI,L.,PAZZAGLI,A.u.PETRUZZI,E.: Composizione in acidi grassi di placche di dimielinizzazione nella sclerosi multipla. Riv.Pat.nerv.ment.86,531, 1965.

7) Mc.ARDLE,B.u.ZILKHA,K.J.: The Phospholipid Composition of Cerebrospinal Fluid in neurological Disorders. Brain 85,389,1962.

8) BAKAY,L.: Neue Ergebnisse in der Blut-Hirnschranken-Forschung. Dtsch.Z.Nervenheilk.182,238,1961.

9) BAKER,R.W.R.,THOMPSON,R.H.S.u.ZILKHA,K.J.: Serum Fatty Acids in Multiple Sclerosis. J.Neurol.Neurosurg.Psychiat.27,408,1964.

10) BAKER,R.W.R.,SANDERS,H.,THOMPSON,R.H.S.u.ZILKHA, K.J.: Serum Cholesterol Linoleate Levels in Multiple Sclerosis. J.Neurol.Neurosurg.Psychiat. 28,212,1965.

11) BAKER,R.W.R.,THOMPSON,R.H.S.u.ZILKHA,K.J.: Changes in the Amounts of Linoleic Acid in the Serum of Patients with Multiple Sclerosis. J.Neurol.Neurosurg.Psycniat.29,95,1966.

12) BAUER,H.u.HEITMANN,R.: Chemische und serologische Untersuchungen bei der multiplen Sklerose. Dtsch. Z.Nervenheilk.178,47,1958.

13) BAUER,H.: Neurochemie und Pathophysiologie der Cerebrospinalflüssigkeit. Z.ges.Neurol.u.Psych. 178,99,1964.

14) BERNSOHN,J.u.NAMAJUSKA,S.: Phospholipid Fractions in Multiple Sclerosis and Normal Serum. Proc.Soc. Exp.Biol.88,124,1955.

15) BOSCHI,G.: The Relations between the Blood-Brain Barrier and the Blood-Cerebrospinal Fluid Barrier. Proc.2.Internat.Congr.of Neuropath.London 1955 2,377,1957.

16) BRANTE,G.: Chemical Pathology of the Nervous System in some Demyelinating Diseases. Atti 1. Congr.internaz.Istopat.Sistema nerv.3,119,1956.

17) BROWN,W.D.: Australian J.Exptl.Biol.Med.Sci.39, 209,1961. zit.nach (131).

18) BURCHARD,H.: Chem.Zentr.61,25,1890. zit.nach (131).

19) CARPENTER,K.J.,GOTSIS,A.u.HEGSTED,D.M.: Clin.Chem. 3,233,1957. zit.nach (131).

20) CENDROWSKI,W.: Über die biochemischen Eigentümlichkeiten der Multiplen Sklerose. Postępy Neur.Neurochir.i Psychiatr.4,61,1958.

21) CENDROWSKI,W.,SZAJBEL,W.,WASZKIEWICZ,E.u.NIEDZIELSKA,K.: Serum Lipid Studies in Multiple Sclerosis. Ztschr.Klin.Chemie u.Klin.Biochemie, Walter de Gruyter & Co.Berlin. 6.Jahrg.Heft 5,423, 1968.

22) CHIAVACCI,L.V.u.SPERRY,W.M.: Concentration of Cholesterol and of Lipid Phosphorus in Blood Serum in Multiple Sclerosis. Arch.Neurol.Psychiat.68,37, 1952.

23) CUMINGS,J.N.: The Cerebral Lipids in Disseminated Sclerosis and in Amaurotic Family Idiocy. Brain 76,551,1953.

24) CUMINGS,J.N.: Lipid Chemistry of the Brain in demyelinating Diseases. Brain 78,554,1955.

25) CURTIUS,H.-Ch.u.BÜRGI,W.: Gaschromatographische Bestimmung des Serumcholesterins. Z.Klin.Chem. 4/1,38,1966.

26) DAVISON,A.N.u.WAJDA,M.: Cerebral Lipids in Multiple Sclerosis. J.Neurochem.(Oxford) 9,427,1962.

27) DELANK,H.W.: Das Eiweißbild des Liquor cerebrospinalis und seine klinische Bedeutung. Fortschr. d.Immunitätsforschg.Bd.VI,Dr.Dietrich Steinkopff, Darmstadt,XI,97 S.,1965.

28) DIXON,K.C.u.HERBERTSON,B.M.: Cholesterol Content of Tabetic Spinal Cord. J.Path.63,491,1951.

29) DOBIN,N.B.u.SWITZER,J.L.: Liver Function and other Blood Chemistry Tests in Multiple Sclerosis. Arch. Neurol.Psychiat.(Chic.) 71,405,1954.

30) DRAGANESCU,S.,PETRESCU,A.u.ANGHELESCU,N.: Recherches histochimiques sur la désintégration de la myéline. Stud.Cercet.Neurol.6,229,1961. Rumänisch, mit franz.Zus.fass.

31) DUMA,D.,PAPILIAN,V.,SERBAN,M.u.POPOVICI,L.: Recherches histochimiques dans certaines encéphalo-myélites démyélinisantes primitives. Rev.roum.Neurol.2,139,1965.

32) EDERLE,W.: Die diagnostische Bedeutung des Liquorcholesterins. Nervenarzt 10,190,1937.

33) EDGAR,G.W.F.: Approche biochimique des lipidoses et des leucodystrophies. Revue neur.92,277,1955.

34) EDGAR,G.W.F.: Myelination studied by quantitative Determination of Myelin Lipids. Disp.Utrecht 1955.

35) EDGAR,G.W.F.: La sclérose en plaques et les sciences médicales fondamentales. Acta neurol. et psychiatr.belg.57,425,1957.

36) EDGAR,G.W.F.: Neurochemistry of Demyelinating Diseases. 1.Congr.Internat.Sci.Neurol.67,1957.

37) EDGAR,G.W.F.: Biochemistry in routine Neuropathology.I.Quantitative chemical Determinations in Formaldehyde preserved Brains as an Aid in the Neuropathology of demyelinating Conditions and Lipidoses. J.Neuropath.17,267,1958.

38) EDGAR,G.W.F.: Myelin Lipids in Multiple Sclerosis. Acta neurol.belg.59,756,1959.

39) EDSTRÖM,R.: Recent Developments of the Blood-Brain Barrier Concept. Int.Rev.Neurobiol.7,153, 1964.

40) FARSTAD,M.: Determination of Fatty Acids in Cerebrospinal Fluid.III.Quantitative and qualitative Studies in some neurological and psychiatric Disorders. Scand.J.clin.Lav.Invest.16,554,1964.

41) FINEAN,J.B.u.ELKES,J.: Recent Observations on the submicroscopic Structure of Myelin. Proc. 2.Internat.Congr.of Neuropath.London 1955, 1,61,1957.

42) FISK,A.A.,CHANUTIN,A.u.KLINGMAN,W.O.: Lipids and Proteins of Plasma in Patients with Diseases of the Nervous System. Arch.Neur.67,332,1952.

43) FOG,T.: On the Pathogenesis of Multiple Sclerosis. Acta psychiat.scand.26,suppl.74,22,1951.

44) FOLCH,J.,ASCOLI,J.,LEES,M.,MEATHS,J.A.u.LeBARON, F.N.: J.Biol.Chem.191,833.

45) FREEDMAN,D.A.u.MERRITT,H.H.: The Cerebrospinal Fluid in Multiple Sclerosis. A.Res.Nerv.&Ment. Dis.,Proc.(1948) 28,428,1950.

46) FRISCH,C.: Cholesterinstoffwechsel bei der Multiplen Sklerose. Wien.klin.Wschr.50,596,1937.

47) GEREBTZOFF,M.A.: La gaine myélinique en dégénérescence expérimentale et dans la sclérose en plaques.Recherches histochimiques. Acta neurol. et psychiatr.belg.54,273,1954.

48) GERSTL,B.,DAVIS,W.E.,SMITH,J.K.,RAMOSINE,P.M.u. ORTH,D.L.: Serum Lipids in Patients with Multiple Sclerosis. Am.J.Clin.Path.27,315,1957.

49) GERSTL,B.,KAHNKE,M.J.,SMITH,J.K.,TAVASTSTJERNA,M.G. u.HAYMAN,R.B.: Brain Lipids in Multiple Sclerosis and other Diseases. Brain 84,310,1961.

50) GERSTL,B.,MALAMUD,N.,ENG,L.F.u.HAYMAN,R.B.: Lipid Alterations in Human Brains in Phenylketonurie. Neurol.(Minneap.) 17,51u.73,1967.

51) GMELIN,L.: zit.nach (86).

52) GONSETTE,R.u.BALISAUX,G.A.: La perméabilité des vaisseaux cérébraux.IV.Etude des lésions de la barrière hémato-encéphalique dans la sclérose en plaques. Acta neurol.belg.65,19,1965.

53) GREEN,J.B.,PAPADOPOULOS,N.,CEVALLOS,W.,FORSTER,F.M. u.HESS,W.C.: The Cholesterol and Cholesterol Ester Content of Cerebrospinal Fluid in Patients with Multiple Sclerosis and other neurological Diseases. J.Neurol.Neurosurg.Psychiat.N.S.22,117,1959.

54) HAERER,A.F.,TOURTELLOTTE,W.W.,RICHARD,K.A.,GUSTAFSON,G.M.u.BRYAN,E.R.: A Study of the Blood-Cerebrospinal Fluid-Brain Barrier in Multiple Sclerosis.I.Blood-Cerebrospinal Fluid Barrier to Sodium Bromide. Neurol.(Minneap.) 14,345,1964.

55) JACOB,H.,HERRMANN,E.u.RASSECH,A.B.: Fortschr. Neurol.Psychiat.36,437,1968.

56) JONES,H.H.,JONES,H.H.Jr.u.BUNCH,L.D. (1950). zit.nach (83).

57) JONES,H.H.,JONES,H.H.Jr.,HOWARD,R.R.u.BUNCH,L.D.: Metabolic Charakteristics of Multiple Sclerosis: Chemical Abnormalities in the Blood and Urine of a large Series of Patients and Metabolic Balance in two Patients. Ann.N.Y.Acad.Sci.58,656,1954.

58) KETELAER,Ch.J.u.DELMOTTE,P.: Recherche sur les indices de fluctuation biologique courante dans la sclérose en plaques. Acta neurol.belg.64,441, 1964.

59) KETELAER,Ch.J.u.DELMOTTE,P.: Recnerche sur les indices de fluctuation biologique courante dans la sclérose en plaques.Fluctuation des fractions plasmatiques des phospholipides dans la sclérose en plaques. Acta neurol.belg.65,35,1965.

60) KLENK,E.: Der chemische Aufbau der Nervenzelle und der Nervenfaser. In: Die Chemie und der Stoffwechsel des Nervengewebes. 3.Colloquium d.Gesellschaft f.Physiol.Chemie.Berlin,Göttingen u.Heidelberg,S.27,1952.

61) KLENK,E.: Die Chemie der Markreifung und das Problem der Entmarkung. Verh.dtsch.Ges.inn.Med.61,331, 1955.

62) KLENK,E.: Die Chemie der Lipoidosen und der Entmarkungskrankheiten. Wien.Z.Nervenheilk.13,309, 1957.

63) KURTZKE,J.F.: A new Scale for evaluating Disability in Multiple Sclerosis. Neurology (Minneap.) 5,580,1955.

64) KURTZKE,J.F.: Course of Exacerbations of Multiple Sclerosis in hospitalized Patients. Arch.of Neur. 76,175,1956.

65) KURTZKE,J.F.: On the Evaluation of Disability in Multiple Sclerosis. Neurology (Minneap.) 11,686, 1961.

66) LAFONTAINE,A.: A propos des lipides humoraux autres ques les phosphatides totaux dans certaines affections neurologiques. J.belge neurol.et psychiat.47,199,1947.

67) LIEBERMANN,C.: Ber.18,1803,1885. zit.nach (131).

68) LIENHARDT,M.: Das Verhalten des Serum-Cholesterins bei Patienten mit Multipler Sklerose. Schweiz. Arch.Neurol.Neurochir.Psychiat.98,258,1966.

69) LOU,H.O.Chr.u.MATZKE,J.: Cerebroside and other polar Lipids of the Cerebrospinal Fluid in neurological Diseases. Acta neurol.scand.41,445,1965.

70) MARFORIO,S.: Ricerche biochimiche nella sclerosi multipla.Rivista sintetica. Riv.sper.Freniat.89, 685,1965.

71) MATIAR-VAHAR,H.: Ein Beitrag zur occipito-lumbalen Liquordissoziation. Arch.f.Psychiatr.u.Zschr.f.d. ges.Neurol.210,76,1967.

72) MONTFOORT,A.,BAKER,R.W.R.,THOMPSON,R.H.S.u.ZILKHA, K.J.: Plasma Phospholipids and their Fatty Acid Composition in Multiple Sclerosis. J.Neurol.Neurosurg.Psychiat.29,99,1966.

73) NICHOLAS,H.J.u.THOMAS,B.E.: Cholesterol Metabolism and the Blood-Brain Barrier. An experimental Study with 2-C14-Sodium Acetate. Brain 84,320,1961.

74) PAPADOPOULOS,N.,CEVALLOS,W.u.HESS,W.C.: Micro-determination of Free and Esterified Cholesterol in Cerebrospinal Fluid. J.Neurochem.(London) 4,223,1959.

75) PEARSON,J.,STERN,S.u.GAVACK,T.H.: Anal.Chem.25, 813,1953. zit.nach (131).

76) PERSSON,J.: Concerning the Serum Lipids in Multiple Sclerosis. Acta psychiat.scand.(Kopenh.) 33,197, 1958.

77) PETERS,G.: Die Pathogenese der Entmarkungsencephalomyelitiden auf Grund ihrer pathologischen Anatomie. Verh.dtsch.Ges.inn.Med.61,315,1955.

78) PETRESCU,A.: Recherches histochimiques sur les transformations des lipides myéliniques dans les lésions démyélinisantes. Stud.Cercet.Neurol.10, 471,1965. Rumänisch, mit franz.Zus.fass.

79) PICHLER,E.u.REISNER,H.: Schwankungen des Cholesterinspiegels bei multipler Sklerose. Wien.klin. Wschr.51,1304,1938.

80) PILZ,H.u.FRICK,E.: Dünnschichtchromatographische Lipoidmuster vom normalen menschlichen Serum und Liquor cerebrospinalis. Klin.Wschr.44,780,1966.

81) PLAUT,F.u.RUDY,H.: Untersuchungen über den Cholesteringehalt des Liquor cerebrospinalis. Z.ges. Neurol.u.Psychiat.146,229,1933.

82) PLAUT,F.u.RUDY,H.: Über die Beziehungen zwischen Blutcholesterin und Liquorcholesterin. Z.ges.Neurol.u.Psychiat.146,262,1933.

83) PLUM,C.M.u.FOG,T.: Studies in Multiple Sclerosis. I.Blood Cells, Bone Marrow in vitro, Cerebrospinal Fluid and Blood Electrolytes, Blood Lipids, Lipoproteins, Cerebrospinal Fluid Protein, Neuraminic Acid and Sialic Acid, Glutamic Oxalacetic Transaminase and Acetylcholinesterase. Acta psychiat. scand.34,suppl.128,1,1959.

84) PLUM,C.M.u.HANSEN,S.E.: Lipids of Normal Adult Brain. Acta psychiat.scand.35,suppl.141,42,1960.

85) PLUM,C.M.u.HANSEN,S.E.: The Cerebral Lipids in Multiple Sclerosis. Acta psychiat.scand.35,suppl. 141,84,1960.

86) POSER,Ch.M.,CURRAN,G.L.u.SNODELL,F.: Cerebrospinal Fluid Free Cholesterol as Index of Activity of Multiple Sclerosis and allied Diseases. A.M.A. Arch.Neurol.Psychiat.80,304,1958.

87) QUADBECK,G.u.HELMCHEN,H.: Die Blut-Hirnschranke. Dtsch.med.Wschr.34,1377,1957.

88) De ROBERTIS,E.,GERSCHENFELD,H.M.u.WALD,F.: Cellular Mechanism of Myelination in the Central Nervous System. J.Biophys.Biochem.Cytol.4,1958.

89) ROBERTSON,J.D.: The Ultrastructure of Adult Vertebrate peripheral myelinated Nerve Fibers in Relation to Myelinogenesis. J.Biophys.Biochem.Cytol. 1,1955.

90) ROBERTSON,J.D.: The Unit Membrane of Cells and Mechanisms of Myelin Formation. Res.Publ.Ass.nerv. ment.Dis.40,94,1962.

91) ROBOZ,E.,HESS,W.C.,FORSTER,F.M.u.TEMPLE,D.M.: Serum Lipid Studies in Multiple Sclerosis. Arch. Neurol.72,154,1954.

92) ROBOZ,E.,HESS,W.C.,diNELLA,R.R.u.CEVALLOS,W.: Determination of Total Lipids, Cholesterol and Phospholipids in Cerebrospinal Fluid. J.Lab.& Clin.Med.52,158,1958.

93) RODNIGHT,R.: Cholesterol and Cerebrosides in Brain Specimens preserved for long Periods in Formalin. J.Neurochem.1,207,1957.

94) ROWLAND,V.u.RANDT,C.T.: Blood Cerebrospinal Fluid Barrier in Multiple Sclerosis during ACTH Administration. J.Labor.Clin.Med.41,754,1953.

95) SCHLOSSBERGER,H.: Analyse von hydrocephalischen Flüssigkeiten. Arch.Physiol.Heilk.10,518,1851.

96) SCHÖN,H.u.GEY,F.: Z.Physiol.Chem.303,81,1956. zit.nach (141).

97) SCHÖNHEIMER,R.u.SPERRY,W.: J.Biol.Chem.106,745, 1934. zit.nach (131).

98) SCHRADER,A.u.WEISE,H.: Über die Permeabilitätsverhältnisse der Blut-Liquorschranke bei der Multiplen Sklerose. Sitzungsber.Gesellsch.Dtsch. Neurol.u.Psychiat.Stuttgart 26.-30.IX.1951.

99) SCHRADER,A.u.SCHWARZ,K.: Fettstoffwechsel und Liquor cerebrospinalis.Über den Gehalt an Metaboliten des Fettstoffwechsels im normalen und pathologischen Liquor. Münch.Med.Wschr.105,2493, 1963.

100) SCHRAPPE,O.: Involutionspsychosen und zerebraler Stoffwechsel.Zur Problematik klinisch-neurobiochemischer Forschung in der Psychiatrie. In: Vitalität, Festschrift für Prof.Bürger-Prinz, herausgeg.von H.J.Colmant,S.129.Stuttgart,Enke, 1968.

101) SCHRAPPE,O.u.STÖCKERT,H.G.: Die Liquor-Lipide bei chronischen Psychosen.(Unveröffentlicht).

102) SCHRAPPE,O.: Organische Befunde bei chronisch-endogenen Psychosen. In: Problematik, Therapie und Rehabilitation der chronischen endogenen Psychosen, herausgeg.von F.Panse,S.134.Stuttgart, Enke,1967.

103) SCHULLER,E.: Perspectives actuelles des recherches biochimiques sur la sclérose en plaques. Presse méd.71,1470,1963.

104) SEARCY,R.L.u.BERGQUIST,L.M.: Clin.Chim.Acta 5, 192,1960. zit.nach (131).

105) SELBACH,H.u.TRAPPE,W.: Über die Anwendung einer neuen und einfachen Methode zur getrennten Bestimmung kleinster Mengen von freiem und verestertem Cholesterin im Liquor cerebrospinalis bei verschiedenen Nerven- und Geisteskrankheiten. Arch.Psychiat.117,541,1944.

106) SERCL,M.,KOVARIK,J.u.JICHA,J.: Etude des valeurs des lipides du serum sanguin en cas de sclérose en plaques. Acta neurol.scand.37,317,1961. zit.nach (68).

107) SMITH,J.K.,GERSTL,B.,TAVASTSTJERNA,M.G.u.PORTER, W.R.: A Case of Sudanophilic Diffuse Sclerosis with Study of the Brain Lipids. Neurology (Minneap). 11,395,1961.

108) SPERRY,W.M.u.WEBB,M.: A Revision of the Schönheimer-Sperry Method for Cholesterol Determination. J.Biol.Chem.187,97,1950.

109) SPERRY,W.M.: Lipide Analysis. In: Methods of Biochemical Analysis. Vol.2,83,Interscience Publ. New York - London 1955.

110) STAM,F.C.,DREIERKAUF,F.A.u.HESLINGA,F.J.M.: Histochemical and chromatographic Study of the normal Myelin Sheath. Psychiat.Neurol.Neurochir. (Amst.) 65,242,1962.

111) SWEET,W.H.u.BROWNELL,G.L.: The Barrier between Blood and Cerebrospinal Fluid.Abstract. Proc. 2.Internat.Congr.of Neuropath.London 1955. 1,311,1957.

112) SZLIWOWSKI,H.B.u.CUMINGS,J.N.: Les lipides cérébraux dans l'encéphalite subaigue.Analyse biochimique de deux cas. Acta neurol.belg.61,153,1961.

113) THIERFELDER,H.u.KLENK,E.: Chemie der Cerebroside und Phosphatide. Berlin 1930.

114) THUDICHUM,J.L.W.: Die chemische Konstitution des Gehirns des Menschen und der Tiere. Tübingen 1901.

115) TICHY,J.: Cholesterol in the Cerebrospinal Fluid. Csl.Neurol.24,399,1961. Tschechisch, mit engl. Zus.fass.

116) TICHY,J.: Cholesterin- und Cholesterinesterspiegel im Liquor bei Kranken mit Atherosklerose des Hirns. Psychiat.Neurol.med.Psychol.(Lpz.) 16,140,1964.

117) TICHY,J.: The Relation of Cholesterol to the Composition of the Cerebrospinal Fluid and to its Albumin Content. Csl.Neurol.27,123,1964. Tschechisch, mit engl.Zus.fass.

118) TICHY,J.u.MICHALEC,C.: Die Silikagel-Papierchromatographie der Cholesterinester in der Cerebrospinalflüssigkeit. Proc.VIII.Int.Congr.Neurol. Wien Band 4,811,1965.

119) TRINDER,P.: Analyst.7,321,1952. zit.nach (131).

120) TSCHUGAEFF,L.: Chemiker Ztg.24,542,1900. zit.nach (131).

121) TUNA,N.,LOGOTHETIS,J.u.KAMMERECK,R.: The Fatty Acids of the Human Cerebrospinal Fluid: their Relation to the Serum Fatty Acids.A Study using Gas-Liquid Chromatography. Neurology (Minneap.) 13,331,1963.

122) TUNA,N.,LOGOTHETIS,J.u.KAMMERECK,R.: Fatty Acids in Spinal Fluid and Serum of Patients with Demyelinating Disorders. Neurology (Minneap.) 13,381, 1963.

123) TOURTELLOTTE,W.W.,DeJONG,R.N.u.vanHOUTEN,W.H.: A Study of Lipids in the Cerebrospinal Fluid. I.The Historical Aspects. Univ.Michigan M.Bull 24,66,1958.

124) TOURTELLOTTE,W.W.,VANDER,A.J.,SKRENTNY,B.A.u. DeJONG,R.N.: A Study of Lipids in the Cerebrospinal Fluid.II.The Determination of Total Lipids. J.Lab.&Clin.Med.52,481,1958.

125) TOURTELLOTTE,W.W.,PARKER,F.M.u.DeJONG,R.N.: A Study of Lipids in the Cerebrospinal Fluid. III.The Determination of Total Phospholipids. J.Lab.&Clin.Med.52,491,1958.

126) TOURTELLOTTE,W.W.,SKRENTNY,B.A.u.DeJONG,R.N.: A Study of Lipids in the Cerebrospinal Fluid. IV.The Determination of Free and Total Cholesterol. J.Lab.&Clin.Med.54,197,1959.

127) TOURTELLOTTE,W.W.: A Study of Lipids in the Cerebrospinal Fluid.VI.The normal Lipid Profile. Neurology (Minneap.) 9,375,1959.

128) TOURTELLOTTE,W.W.: Multiple Sclerosis and Cerebrospinal Fluid. Med.Clin.N.Amer.47,1619,1963.

129) TOURTELLOTTE,W.W.,HAERER,A.F.u.PARKER,J.A.: A Study of the Blood-Cerebrospinal Fluid-Central Nervous System Barrier in Multiple Sclerosis. II.A possible Model Study for other Diseases. Rev.Neuro-psiquiat.27,260,1964.

130) TOURTELLOTTE,W.W.u.HAERER,A.F.: A Study of Lipids in the Cerebrospinal Fluid (and Serum).Present State of Knowledge in Health and Disease. Rev. Neuro-psiquiat.27,339,1964.

131) VANZETTI,G.: Méthodes photométriques de dosage du cholestérol dans le sérum. Clin.Chim.Acta 10, 389,1964.

132) WENDER,M.: The Biochemistry of Demyelinating Diseases. Neurol.Neurochir.Psychiat.9,297,1959. Polnisch, mit engl.Zus.fass.

133) WENDER,M.: Studies of Cerebral Lipids in a relapsing Case of Carbon Monoxide Poisoning. Acta neuropath.(Berl.) 2,371,1963.

134) WENDER,M.,JURCZYK,W.u.STENGERT,K.: Cerebral Lipids in Myelinopathy caused by Cardiac Arrest. Acta neuropath.(Berl.) 4,238,1964.

135) WENDER,M.u.WALIGORA,Z.: Ergebnisse chemischer Untersuchungen von Gehirngewebe bei Demyelinisationskrankheiten. Psychiat.Neurol.med.Psychol. (Lpz.) 16,299,1964.

136) WOLMAN,L.u.HESTRIN-LERNER,S.: A histochemical Contribution to the Study of the Molecular Morphology of Myelin Sheath. J.Neurochem.(London) 5,114, 1960.

137) WUTHRICH,R.u.HONEGGER,C.G.: Lipidveränderungen in der weißen Gehirnsubstanz bei Multipler Sklerose.Dünnschichtchromatographische Analyse und Gegenüberstellung von chemischen und histologischen Befunden. Dtsch.Ztschr.Nervenheilk.184,255, 1963.

138) ZAK,B.,DICKENMANN,R.C.,WHITE,E.G.,BURNETT,H.u. CHERNEY,P.J.: Amer.J.Clin.Path.24,1307,1954. zit.nach (25).

139) ZILKHA,K.J.u.Mc.ARDLE,B.: The Phospholipid Composition of Cerebrospinal Fluid in Diseases associated with Demyelination. Quart.J.Med.32,79,1963.

140) ZLATKIS,A.,ZAK,B.u.BOYLE,A.J.: J.Lab.Clin.Med. 41,486,1953. zit.nach (131).

141) ZÖLLNER,N.u.EBERHAGEN,D.: Untersuchung und Bestimmung der Lipoide im Blut. Springer Verlag, Berlin - Heidelberg - New York. 1965.

Literatur zur Statistik :

1) DAVID,F.N.: Review of "Rank correlation methods" by M.G.Kendall. Biometrika 37,190,1950.

2) LIENERT,G.A.: Verteilungsfreie Methoden in der Biostatistik. Meisenheim am Glan. 1962.

3) LINDER,A.: Statistische Methoden für Naturwissenschafter, Mediziner und Ingenieure. II.Auflage, Basel 1951.

4) MANN,H.B.u.WHITNEY,D.R.: On a test of whether one of two random variables is stochastically larger than the other. Ann.Math.Stat.18,50,1947.

5) MITTENECKER,E.: Planung und statistische Auswertung von Experimenten. Wien 1958.

6) WALLIS,W.A.,ROBERTS,H.V.: Methoden der Statistik. Freiburg 1960.

7) WEBER,E.: Grundriß der biologischen Statistik. Jena 1958.

8) WHITE,C.: The Use of Ranks In A Test Of Significance For Comparing Two Treatments. Biometrics, New Haven,Conn. Volume 8/1,33,1952.

9) WILCOXON,F.: Individual comparisons by ranking methods. Biometrics 1,80,1945.

Lebenslauf

Am 13.März 1938 wurde ich, Dieter Schulte, als Sohn des Zahntechnikermeisters Bernhard Schulte und seiner Ehefrau Helene, geb. Witte, in Bremen geboren und besuchte dort nach sechsjähriger Grundschulzeit das Gymnasium an der Hermann-Böse-Straße, wo ich im Februar 1958 die Reifeprüfung ablegte.
Im Sommersemester 1958 begann ich an der Philipps-Universität in Marburg an der Lahn mit dem Studium der Medizin, das ich an der Ludwig-Maximilians-Universität in München und an der Medizinischen Akademie in Düsseldorf fortsetzte, und bestand im April 1965 in Marburg das Medizinische Staatsexamen.

Als Medizinalassistent war ich an der Universitäts-Nervenklinik Marburg (Dir.Prof.Dr.Jacob), der Chirurgischen Universitätsklinik Marburg (Dir.Prof.Dr. Schwaiger), dem Psychiatrischen Krankenhaus Marburg (Dir.Prof.Dr.Eicke), der Frauenklinik der Städtischen Krankenanstalten Bremen (Chefarzt Dr.Bartels) und der Inneren Abteilung (Chefarzt Dr.Wiegand) des Marienhospitals Osnabrück tätig.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren und Dozenten :

in Marburg

Beckmann, Behaghel, Berendes, Bickel, Bock, Braun-Falco, Bücher, Dimroth, Exner, Förster, Gedigk, Hartmann, Hensel, Heuser, Hildebrandt, Hornung, Huber, Linneweh, Mahr, v.Manger-König, Martini, Marx, Mattes, de Mesnil, Müller, Neubauer, Niessing, Oksche, Petry, Pirson, Sauer, Schmid, Schmitz, Schwaiger, Seidel, Siegert, Siess, Straub, Streicher, Vogt, Walcher, Wendt, Würterle,

in München

Bodechtel, Borelli, Büngeler, Eyer, Fikentscher, Georgii, Knedel, Kolle, Leibrand, Linzenmeier, Löblich, May, Nowy, Oberniedermeier, Schink, Wiskott, Zöllner,

in Düsseldorf

Derra, Dibbelt, Elert, Gerhard, Greeff, Grosse-Brockhoff, Kiesselbach, Kikuth, Klinke, Loogen, Meessen, Schlipköter,